

Lezione di Pneumologia del 26/2/2014 (1)

Sbobinatore: Brentegani Giacomo. Revisore: Lorenzini Riccardo.

Argomento: Spirometria.

Professore: .

PNEUMOLOGIA 26/02/2014

Sbobinatore: Giacomo Brentegani

Revisore: Riccardo Lorenzini

Prof: Marcello Ferrari

Introduzione:

L'esame sarà orale, gli argomenti principali saranno quelli che verranno fatti a lezione, anche se non tutto il programma sarà svolto. Il professore suggerisce di guardare sul libro non solo gli argomenti non fatti a lezione, ma anche quelli svolti. Il libro consigliato è l'Harrison.

Spirometria

Nelle slide trovate scritto "test di funzione respiratoria o test di funzione polmonare", ma quest'ultimo è un test molto più vario e complesso (*ndr. della spirometria*).

Le indicazioni sono vaste: qualsiasi sintomo respiratorio maggiore di origine non chiara, persistente, in un paziente collaborante. Ad esempio: tosse persistente, sensazione di dispnea, qualsiasi sintomo respiratorio non chiaro, in un paziente che deve essere collaborante. Se il paziente non è collaborante non si può ottenere un risultato che possiamo interpretare.

Le controindicazioni sono: cardiopatia ischemica instabile, e in generale pazienti clinicamente non stabili. Ad esempio: ad paziente con angina instabile eviteremo di fargli fare uno sforzo come quello della spirometria. Qualcuno ritiene una controindicazione, non assoluta, l'epilessia, perché le lucette intermittenti che compaiono sullo schermo del computer potrebbero provocare la crisi. Qualcuno ritiene che sia controindicata anche in gravidanza, anche se vengono fatte normalmente anche in donne gravide, con gravidanza normale. Le controindicazioni sono quindi molto modeste.

I vantaggi della spirometria sono che è un test semplice, riproducibile, costa poco, non invasivo e non da disturbi al paziente, ha pochissime o non ha controindicazioni e fornisce un dato oggettivo. Non basta fare l'esame obiettivo, è stato dimostrato che non c'è una stretta relazione tra il dato che noi rileviamo obiettivamente e il risultato della spirometria. Infatti quest'ultima ci fornisce un numero, mentre all'obiettività possiamo rilevare un segno che spesso è qualcosa di qualitativo (ad

esempio un fischio, un sibilo, un rumore umido), piuttosto che un dato quantitativo. Quindi se noi vogliamo monitorare il paziente ci serve qualcosa di più solido nel tempo, e ripetibile.

Un grosso svantaggio è la necessità della collaborazione del paziente, considerando che la maggior parte dei nostri pazienti sono anziani.

Le informazioni principali che otteniamo dalla spirometria completa sono: i volumi polmonari, i flussi e i volumi dinamici e la capacità di diffusione del CO.

1) **Volumi polmonari:** possiamo ottenerli con la manovra di capacità vitale lenta, ma alcuni volumi importanti, ad esempio la capacità funzionale residua o il volume residuo, non possono essere ottenuti con una metodica spirometrica semplice, ma sono necessari dei test con apparecchiature più complesse come il test di diluizione o la pletismografia. La cosa importante è che i volumi polmonari e la capacità vitale li possiamo misurare con uno strumento semplice, mentre per la capacità funzionale residua, volume residuo e volumi e capacità derivate abbiamo bisogno di uno strumento più complesso.

2) **I volumi dinamici e i flussi** li otteniamo con la manovra di capacità vitale forzata, che è uguale alla precedente, ma eseguita incitando il paziente a svuotarsi nel minor tempo possibile.

3) **La capacità di diffusione del CO:** misura la capacità di diffusione del polmone. Viene utilizzato il CO perché è un gas molto diffusibile nelle membrane biologiche. Ricordiamo che la diffusione di un gas dipende: dalla pressione che un gas ha da una parte e dall'altra della membrana, dalla superficie della membrana, dallo spessore della stessa e dal coefficiente di solubilità del gas. Queste sono le regole generali, fisiche della diffusione di un gas. Ovviamente nella nostra situazione conta: la pressione del gas, la superficie, lo spessore, la solubilità; ma non ci troviamo in condizioni ideali perché il gas può arrivare in quota modesta, ad esempio per un alveolo o un bronco ostruito, e dall'altra parte deve passare nel sangue, infatti se non c'è il vaso e l'emoglobina il gas non diffonde. Quindi, in vivo, conta anche il volume del capillare al di là della membrana e la concentrazione dell'emoglobina, perché il CO si lega avidamente all'emoglobina, per cui se c'è meno emoglobina diffonde meno gas. In realtà noi possiamo misurare non solo la capacità di diffusione globale del polmone per il CO, ma anche la diffusione delle singole componenti, ma di solito il dato viene espresso come DLCO (diffusione del CO per il polmone).

Svolgimento del test di diffusione del CO:

il soggetto inala con un respiro profondo una miscela che contiene una piccola quantità di CO (nonostante questo gas si leghi fortemente all'emoglobina, il test si può ripetere molte volte), trattiene il respiro per 10 secondi, poi soffia fuori il gas. Se misuriamo la concentrazione del gas all'inizio dell'inspirazione e alla fine dell'espirazione, la differenza è il gas che è diffuso attraverso il polmone.

Nella spirometria ci sono 2 tempi: nel primo si misurano la capacità vitale lenta e altri volumi come la capacità funzionale residua o volume residuo, nel secondo la manovra è la stessa ma forzata.

Manovra di capacità vitale lenta (*vedi slide 5, ndr*): il paziente viene collegato allo spirometro, può essere uno spirometro a campana (c'è un tubo che è una campana dove se il paziente inspira, la campana si alza e se espira, la campana si abbassa), oppure ci sono altri metodi. Il soggetto viene collegato con un tubo a boccaglio e viene invitato a respirare a volume corrente (questa parte non

viene utilizzata nell'interpretazione), poi viene invitato a riempirsi di aria al massimo (un bel respiro a fondo) e quando è arrivato al massimo si svuota di tutta l'aria. Non importa se fa la manovra rapidamente o lentamente, l'importante è che inspiri al massimo ed espiri fino a svuotarsi del tutto. A questo punto abbiamo ancora dell'aria nel polmone che sappiamo essere il volume residuo. Alla fine di un'espirio tranquillo ciò che rimane nel polmone è la capacità funzionale residua. La capacità funzionale residua o il volume residuo non sono misurabili con lo spirometro a campana, ma richiedono altre tecniche, ad esempio la diluizione con l'elio, la pletismografia e ci sono anche altre misure. Qualsiasi sia il metodo di misura noi utilizziamo, la capacità funzionale residua, cioè l'aria che rimane nel polmone dopo un'espirazione tranquilla, è un volume di equilibrio, cioè un volume nel quale non viene imposta nessuna forza al sistema ma il sistema si assesta in ragione del fatto che il polmone tende a retrarsi e la gabbia toracica tende ad espandersi. L'equilibrio tra queste due forze setta il sistema a capacità funzionale residua. Quindi noi di solito misuriamo la capacità funzionale residua e poi sottraiamo il volume di riserva espiratorio, cioè il volume che sta nel polmone tra la fine di un'espirazione tranquilla e il volume residuo (*la fine di un'espirazione forzata, ndr*). In questo modo si ottiene il volume residuo. Quest'ultimo, sommato alla capacità vitale, dà la capacità polmonare totale.

Riassumendo:

capacità vitale (CV o VC): ciò che sta nel polmone tra un'inspirio ed un'espirio massimale.

capacità funzionale residua: ciò che resta nel polmone alla fine di un'espirazione normale.

volume residuo: ciò che rimane nel polmone dopo un'espirazione massimale.

capacità polmonare totale= volume residuo+ capacità vitale.

volume di riserva espiratorio: ciò che rimane tra la fine di un'espirazione tranquilla e il volume residuo.

Manovra di capacità vitale forzata:

è la stessa della capacità vitale lenta, ma, a differenza, l'espirazione non è tranquilla e lenta è forzata. Quello che ci interessa è il volume in rapporto al tempo, a differenza della manovra precedente dove ci interessava esclusivamente il volume. Nella manovra precedente il parametro principale era la capacità vitale lenta, in questo caso il parametro si chiama **capacità vitale forzata (VCF o FVC)**, ma c'è un altro parametro rilevante che è il **VOLUME** respiratorio massimo nel primo secondo della espirazione (Forzato Espiratorio Volume nel 1° secondo, **FEV1**), attenzione che non è un flusso, ma è volume anche se è rapportato al primo secondo di espirazione. Da questa manovra noi otteniamo la capacità vitale forzata e il FEV1.

Questa manovra in genere viene espressa secondo un asse volume-tempo, ma possiamo rappresentarla anche secondo un asse flusso-volume (*vedi slide 9, ndr*). In questo caso il volume è riportato in ascissa, per convenzione, mentre in ordinata è riportato il flusso. Mentre il paziente butta fuori un volume produce anche un flusso, come succede quando si spengono le candele del compleanno. Il flusso prodotto ha un picco precoce, infatti le candele si spengono con la prima soffiata, perché è in quel momento il picco espiratorio di flusso. Se non si riescono a spegnere le candeline subito, si può vedere che il flusso scende rapidamente, mentre scende il volume, quindi se non si sono spente tutte le candeline si è costretti a riprendere di nuovo fiato. Dopo l'espirazione forzata si può fare anche un'inspirazione forzata che per convenzione nel grafico viene rappresentata come parte negativa (*parte inferiore del grafico flusso-volume, ndr*). Le percentuali

presenti sul grafico (25% coincide casualmente con il picco di flusso) rappresentano la percentuale di capacità vitale forzata. Oggi nell'interpretazione dei test spirometrici il valore dei flussi non conta moltissimo, conta eventualmente di più la morfologia della curva, ed è sempre riportata sul report dei test di funzione respiratoria.

I parametri più importanti nel referto sono: capacità vitale lenta, capacità funzionale residua, volume residuo, capacità polmonare totale, e, sulla parte espiratoria forzata, il FEV1. Su questi parametri si fa una prima considerazione. Non esiste un valore di normalità che va bene per tutti, infatti il valore normale viene calcolato in base all'età, al sesso, all'altezza e alla razza del soggetto. Quindi quando calcoliamo un volume dobbiamo rapportarlo al predetto, cioè a quel valore predetto calcolato sulla popolazione generale sana e sulla base di età, sesso, altezza e razza. Si considera generalmente uno scarto significativo, che da un'indicazione di un'alterazione patologica, almeno il 15-20%. 15% è uno scarto che aumenta la sensibilità di individuare un'alterazione, il 20% è uno scarto che da una maggiore specificità, cioè una maggiore sicurezza nell'eventualità che noi facessimo un'affermazione relativa a quel parametro.

I volumi, in particolare la capacità vitale lenta, sono:

- indicatori dello stato del parenchima, infatti in un soggetto privo di metà polmone ci sarà una capacità vitale ridotta;
- ma risentono anche della cassa, ad esempio il cifoscoliotico ha una capacità vitale ridotta;
- risentono in piccola parte anche del grado di ostruzione delle vie aeree, ma in quantità modesta.

Il FEV1 è un indicatore del grado di pervietà/ostruzione delle vie aeree.

Il risultato va sempre espresso rispetto al predetto.

Interpretazione del test

I quadri principali di alterazione funzionale (non si parla di patologia, ma di condizione funzionale) sono tre:

1. di tipo restrittivo
2. di tipo ostruttivo
3. di tipo misto

altri due parametri importanti sono:

1) **indice di Tiffeneau**, cioè il rapporto tra FEV1 e capacità vitale. Esprime quanta aria riusciamo a buttare fuori, in un secondo, rispetto alla grandezza del mantice (*gabbia toracica, ndr*). È un indice di ostruzione delle vie aeree. Ipotizzando di avere un soffiato piccolo (*mantice, ndr*) per attizzare le braci, se noi imprimiamo una forza costante al soffiato, noi butteremo fuori una certa capacità vitale e possiamo misurare nel primo secondo dell'espiazione quanto abbiamo buttato fuori. Se non c'è nessuna limitazione o restrizione nel tratto di efflusso, ci sarà un certo rapporto tra FEV1 e la

capacità vitale del soffiato. Se noi prendiamo un soffiato più grande, imprimendogli la stessa forza, butteremo fuori più aria, avremo una capacità vitale maggiore, e se non ci sono problemi nel tratto di efflusso anche il FEV1 sarà maggiore, quindi l'indice di Tiffeneau rimarrà uguale. Se invece il tratto di efflusso del soffiato è ostruito, l'indice di Tiffeneau risulterà ridotto. Nel soggetto asmatico la capacità vitale rimane costante, ma il FEV1 sarà fortemente ridotto, quindi l'indice di Tiffeneau è diminuito. Ipotizzando di avere un soggetto in cui è stato asportato un polmone, la capacità vitale sarà ridotta e anche il FEV1 sarà ridotto, ma il rapporto rimane uguale se non ci sono ostruzioni delle vie aeree.

2) **il volume residuo rispetto alla capacità polmonare totale:** quanta aria residua rimane intrappolata nei polmoni rispetto a tutta l'aria del polmone. È un indice di intrappolamento aereo intrapolmonare ed esprime il rapporto tra i due (*parametri, ndr*).

Alterazione funzionale di tipo restrittivo:

ad esempio in un paziente a cui è stato asportato un polmone, o con una fibrosi che gli ha rimosso funzionalmente un pezzo di polmone, la capacità vitale è ridotta. Il FEV1 è ridotto pure lui perché il mantice è ridotto (non a causa di una ostruzione), e l'indice di Tiffeneau è normale. Il volume residuo è dimezzato, la capacità polmonare è dimezzata, il volume residuo rispetto alla capacità polmonare è normale.

Alterazione funzionale di tipo ostruttivo:

la capacità vitale può essere normale o ridotta, infatti essa è un indicatore dello stato del parenchima e della gabbia toracica/mantice, ma può essere anche essere alterata dallo stato di ostruzione. (*Nel soggetto ostruito, i bronchi tenderanno a chiudersi prima, quindi il soggetto in espirazione forzata elimina meno aria rispetto al soggetto normale, e quest'aria rimane intrappolata nei polmoni andando ad aumentare il volume residuo, ndr*). Il bronco nel corso dell'espirazione anche lenta, se parte da un calibro più piccolo, si chiuderà prima. Il resto dell'aria finisce nel volume residuo, infatti la capacità polmonare totale rimane normale. Per questo motivo la capacità vitale non è un marker specifico né della sindrome ostruttiva né di quella restrittiva. Il FEV1 è ridotto, ma ciò che si riduce in maniera specifica è l'indice di Tiffeneau. Infatti in questo caso, a differenza della sindrome restrittiva, il FEV1 è ridotto di più della capacità vitale. Il volume residuo è aumentato, la capacità vitale in genere è normale, in alcune situazioni particolari può addirittura essere aumentata; il volume residuo tende ad aumentare.

Conclusione: l'indicatore della sindrome restrittiva è la capacità polmonare totale, l'indicatore della sindrome ostruttiva è l'indice di Tiffeneau. Quindi se l'indice di Tiffeneau è ridotto siamo di fronte a un'ostruzione, se la capacità polmonare totale è ridotta siamo di fronte a una restrizione. Non possiamo usare per la restrizione la capacità vitale non perché non sia ridotta, ma perché non è specifica della sindrome restrittiva. Non possiamo usare nell'individuazione della sindrome ostruttiva il FEV1 non perché non sia ridotto, ma perché non è specifico, perché può essere ridotto anche per la riduzione del mantice.

Esempi:

1. soggetto di 50 anni con CV=4L e FEV1=3L. Indice di Tiffeneau: $3/4=0,75$ (o 75%). Con questi valori non possiamo trarre conclusioni, perché dobbiamo avere il cosiddetto valore predetto. Ipotizziamo che il predetto di questo paziente sia CV=4,5L e FEV1=3,2L. Quindi

la CV è 88,8% rispetto al predetto ($4/4,5=0,888$), mentre il FEV1 è 93,7% rispetto al predetto ($3/3,2=0,937$). Siccome consideriamo un valore patologico quando c'è uno scarto superiore al 15-20%, in questo caso possiamo concludere che i valori non sono patologici.

Per quanto riguarda l'indice di Tiffeneau, ci sono due modi per valutarlo:

- a) in America si dice che quando il rapporto è inferiore al 70% o a 0,70, è indicatore di una ostruzione;
- b) in Europa si confronta il valore ottenuto con il predetto e se è inferiore al 88% nel maschio e all' 89% nella femmina è indicatore di una presenza di ostruzione delle vie aeree.

Il vantaggio del primo metodo è che è immediatamente verificabile, visibile. Il secondo metodo risulta molto utile in casi dubbi o in situazioni in cui vogliamo essere più precisi. Lo svantaggio del primo metodo è che negli anni il FEV1 tende a ridursi di più della capacità vitale, per cui il 70% non vale più.

2. Soggetto con CV=4L e FEV1=2L. L'indice di Tiffeneau è quindi 50%, quindi ha una patologia ostruttiva.
3. Soggetto con CV=2,5L con un CVpredetto=4,5L e FEV1=0,9L con un FEV1predetto=3,2L. L'indice di Tiffeneau risulta 36% o 0,36, quindi il soggetto è ostruito. (*Anche il valore predetto conferma l'ostruzione, ndr*): $2,5/4,5=0,55$. Non possiamo dire se il paziente è anche ristretto perché non abbiamo la capacità polmonare totale. Per vedere se il soggetto è anche ristretto possiamo: o misurare la capacità funzionale residua conseguentemente la capacità polmonare totale o, altrimenti, una diagnosi funzionale anche semplice non è possibile.

Un soggetto ostruito presenta indice di Tiffeneau ridotto, FEV1 ridotto, capacità vitale normale o ridotta, capacità polmonare totale normale, rapporto tra volume residuo e capacità polmonare totale può essere aumentato, ma l'unica cosa imprescindibile per fare la diagnosi funzionale è che l'indice di Tiffeneau sia ridotto. Il soggetto con una restrizione può avere una capacità vitale ridotta, può avere un FEV1 ridotto, l'indice di Tiffeneau è normale, il volume residuo è ridotto, la capacità polmonare totale (marker) è ridotta, il rapporto tra volume residuo e capacità polmonare totale è normale.

Se ci troviamo di fronte un soggetto con una patologia ostruttiva, ad esempio crisi asmatica o BPCO, possiamo chiederci se quella ostruzione è legata ad una alterazione strutturale delle vie aeree (*irreversibile, ndr*) oppure è legata ad un broncospasmo della muscolatura liscia del bronco (*reversibile, ndr*), questo è importante dal punto di vista diagnostico, ma anche per la scelta terapeutica e farmacologica. Quindi possiamo vedere se l'ostruzione è reversibile o irreversibile. Il test classico per misurare la reversibilità è il **test con salbutamolo** 400 µg per via inalatoria, cioè quattro spruzzi da 100 µg. Prima si misura la spirometria in condizioni basali e si ripete poi la spirometria 15-20 minuti dopo la somministrazione. Se dopo la somministrazione c'è una variazione del FEV1 di almeno il 12% e un aumento assoluto di 200 ml si può dire che l'ostruzione è reversibile. Può essere completamente reversibile se l'indice di Tiffeneau si normalizza o parzialmente reversibile se abbiamo un aumento del FEV1 ma l'indice di Tiffeneau rimane indicativo della presenza di un'ostruzione. Qualcuno considera anche la capacità vitale con gli stessi parametri come un indicatore di possibile reversibilità. Il salbutamolo agisce stimolando i recettori beta₂ della muscolatura liscia del bronco, causando un rilasciamento della muscolatura liscia bronchiale, quindi se la restrizione è dovuta a un broncospasmo, come nell'asmatico, noi registreremo un aumento del FEV1, se invece l'ostruzione è legata ad un'alterazione della parete, come per un'alterazione anatomica, dopo il salbutamolo noi non noteremo nessuna variazione

significativa, cioè almeno un aumento del 12% associato all'aumento di 200 ml. Si è deciso il valore 12% e 200 ml perché se si fanno quattro, cinque, sei, dieci spirometrie a un soggetto, comunque la variabilità nella misura del FEV1 è sempre inferiore al 12%, quindi se la variazione è superiore al 12% significa che c'è stato un qualcosa che è intervenuto sulla pervietà/ostruzione delle vie aeree. L'ostruzione bronchiale può essere legata a un broncospasmo oppure ad un'infiammazione, cioè l'edema della parete. Ovviamente un farmaco beta2 stimolante che agisce solo sulla muscolatura ci potrà dire solamente se c'è broncospasmo. Per testare la presenza di infiammazione, cioè l'edema della parete è opportuno che noi diamo il cortisone (*prednisone, ndr*) alla dose di 0,7mg/kg per cinque giorni, anche se in letteratura è riportato per 10 giorni. In genere si danno due compresse di prednisone da 25mg al giorno per cinque giorni, poi si ripete la spirometria utilizzando gli stessi criteri. Se la patologia non è reversibile né nell'una né nell'altra condizione, evidentemente c'è un'alterazione strutturale a livello della parete o a livello del parenchima e ciò ha anche delle implicazioni dal punto di vista terapeutico.

Lezione di Pneumologia del 5/3/2014 (1)

Sbobinatatore: **Bombardelli Nicolo'**. *Revisore:* **Colombini Manuel**.

Argomento: **BroncoPneumopatia Cronica Ostruttiva**.

Professore: .

Argomento: **Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva**

PNEUMOLOGIA 05/03/2014

Sbobinatore: Nicolò Bombardelli

Revisore: Manuel Colombini

Prof. Marcello Ferrari

Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva

Esistono diverse definizioni di BPCO.

Si tratta di una malattia cronica, che si caratterizza da un punto di vista funzionale per una limitazione al flusso nelle vie aeree intratoraciche, quindi a livello dei bronchi, la quale è non completamente reversibile ed è solitamente progressiva. La limitazione al flusso è legata a due problemi principali: bronchiolite (che comporta un rimodellamento delle piccole vie aeree) ed enfisema.

È utile ribadire che nella BPCO la limitazione al flusso è solo parzialmente reversibile (nell'asma, invece, di solito la limitazione è reversibile). Dal punto di vista anatomopatologico si osserva una riduzione del calibro delle piccole vie aeree (legata alla bronchiolite) e l'enfisema a livello del parenchima polmonare.

La bronchiolite e l'enfisema sono dovuti ad una risposta infiammatoria delle vie aeree e del parenchima polmonare all'inalazione del fumo di sigaretta (che è il fattore di rischio preminente) e altri inquinanti. Si ritiene assodato che il fumo di sigaretta favorisca la risposta infiammatoria a livello bronchiolare, invece a livello parenchimale potrebbe non essere la risposta infiammatoria il meccanismo di danno principale.

È una malattia prevenibile e trattabile, ma non è curabile (nel senso che non può essere completamente guarita).

La BPCO è una malattia broncopolmonare, ma si accompagna anche ad effetti e comorbidità extrapolmonari che contribuiscono alla gravità della malattia, tant'è che le cause di morte sono circa al 40% legate a problemi respiratori, ma c'è una percentuale altrettanto consistente legata ad altre cause (per esempio le malattie cardiovascolari).

Dal punto di vista clinico i due aspetti principali sono bronchite cronica ed enfisema polmonare.

La bronchite cronica (da non confondere con la bronchiolite che riguarda l'aspetto anatomopatologico) è una condizione clinica caratterizzata dalla presenza di tosse e catarro nella maggior parte dei giorni per almeno tre mesi all'anno da almeno due anni successivi.

L'enfisema polmonare ha una definizione più legata all'anatomia patologica: alterazione dell'apparato respiratorio caratterizzata da ingrandimento abnorme degli spazi aerei distali al bronchiolo terminale associata a distruzione delle pareti alveolari e in assenza di evidenti fibrosi (quest'ultima precisazione serve a escludere le situazioni in cui l'alterazione principale è la fibrosi).

Dal punto di vista clinico la bronchite cronica e l'enfisema non sono sempre associati, mentre dal punto di vista anatomopatologico la bronchiolite si associa sempre all'enfisema.

Bronchite Cronica

Nella BPCO non possiamo trovare dei casi di bronchiolite cronica senza avere ostruzione; se non c'è la bronco-ostruzione scarsamente reversibile, non possiamo parlare di BPCO. Allo stesso modo può esserci enfisema (anche se si tratta di situazioni più rare) senza il quadro di ostruzione, e quindi anche in questo caso non si tratta di BPCO.

Secondo il Professore l'asma non può essere considerata facente parte dell'ambito della BPCO, perchè si sviluppa in maniera diversa, ha fattori di rischio diversi, una prognosi diversa; però ci sono alcune condizioni in cui pazienti con asma possono nel corso della loro malattia sviluppare una condizione di ostruzione al flusso poco reversibile.

In definitiva l'enfisema, la bronchite, la bronchite con l'enfisema, la bronchite asmatica, e altre entità che, in presenza di un quadro clinico suggestivo, producono una riduzione del flusso nelle vie aeree scarsamente reversibile, ricadono nell'ambito della BPCO.

La BPCO è una condizione molto frequente: si ritiene essere presente (in gradi diversi) nel 10-15% dei soggetti al di sopra dei 55 anni, ed è la quarta causa di morte nei soggetti al di sopra dei (?) anni. È una patologia dell'anziano, e la media dei pazienti (*seguiti a Verona*) con BPCO è attorno ai 74 anni.

La prevalenza a livello mondiale è in aumento; alcuni sostengono che in Europa essa invece si sia stabilizzata.

Dal punto di vista clinico possiamo distinguere la bronchite cronica in due grandi categorie: bronchite cronica semplice e bronchite cronica ostruttiva.

La bronchite cronica semplice è una condizione con tosse e catarro, ma alla spirometria non si riesce a dimostrare nei pazienti una limitazione del flusso nelle vie aeree (quindi non hanno BPCO).

La bronchite cronica ostruttiva è una condizione con tosse e catarro e bronco-ostruzione (quindi limitazione del flusso nelle vie aeree) rilevabile con la spirometria; e quindi si tratta appunto di BPCO. Inoltre le bronchiti croniche mucopurulente sono in genere una manifestazione di BPCO in fase avanzata.

Enfisema

Per quanto riguarda l'enfisema si ricordano alcuni concetti anatomici: alla 16° generazione delle vie aeree di conduzione ci sono i bronchioli terminali, che sono l'ultimo settore delle vie aeree di conduzione (cioè l'ultima area in cui i gas vengono condotti ma non sono scambiati); poi ci sono i bronchioli respiratori, in cui già compaiono degli alveoli; infine ci sono gli alveoli veri e propri. L'enfisema riguarda quest'ultima parte (la bronchiolite, invece, riguarda le piccole vie aeree di conduzione), quindi si tratta di un'alterazione del parenchima polmonare.

Si possono distinguere:

L'enfisema centrolobulare, che è una condizione che comporta un'abnorme dilatazione delle vie aeree distali al bronchiolo terminale con rotture delle pareti in assenza di fibrosi, in cui sono coinvolti prevalentemente i bronchioli respiratori mentre sono risparmiati gli alveoli. Riguarda principalmente la parte superiore del polmone.

L'enfisema panlobulare, in cui tutte le strutture distali al bronchiolo terminale (quindi anche gli alveoli) sono interessate da un abnorme ingrandimento con rottura delle pareti. È caratteristico del deficit di alfa1-antitripsina. Riguarda principalmente la parte inferiore del polmone.

L'enfisema parasettale, che è relativamente frequente nel paziente anziano anche in assenza di esposizione al fumo di sigaretta, e che interessa prevalentemente la parte distale dell'acino. Risulta più grave nella periferia dei lobuli, nelle zone vicine alla pleura e lungo i setti connettivali interlobulari.

Non si è ancora capito perché in alcuni pazienti, pur in presenza di analoghi fattori di rischio, si sviluppi prevalentemente uno di questi tre quadri oppure un altro (l'enfisema panlobulare è caratteristico del deficit di *alfa1-antitripsina*, ma non esclusiva di essa).

Fattori di rischio per la BPCO

Fattori ambientali

- fumo di sigaretta (è il principale dei fattori di rischio);
- esposizioni lavorative;
- inquinamento atmosferico;
- fumo passivo;
- basso stato socio-economico (non è chiaro il nesso);
- probabilmente l'assunzione di alcol.

Fattori individuali

- deficit di alfa1-antitripsina (che ha funzione anti-elastasi e quindi impedisce la distruzione degli alveoli da parte della tripsina), è una condizione non frequente (sui 200-250 pazienti con BPCO seguiti dal Prof. solo una paziente ha deficit di alfa1-antitripsina);
- avere dei polmoni piccoli dalla nascita probabilmente facilita lo sviluppo della BPCO;
- c'è una possibile familiarità (*a cui non capisco se il professore dica di credere o meno*).

Va fatta una precisazione sull'inquinamento atmosferico, che ha un ruolo determinante nelle riacutizzazioni della malattia, e che invece sullo sviluppo della malattia ha un ruolo epidemiologicamente modesto rispetto al fumo di sigaretta.

Nella nostra zona circa il 29% dei maschi e il 20% delle femmine fumano.

Il 30% dei fumatori oltre i 40 anni presentano una limitazione al flusso (una bronco-ostruzione; che non significa che si tratti già di BPCO).

Circa il 50% dei fumatori sviluppa la BPCO, quindi esistono dei fattori che modulano l'insorgenza o meno della malattia.

L'inquinamento atmosferico (con riferimento in particolare all'aumento di concentrazione di polveri sottili nell'aria) si associa ad un aumento della mortalità totale, ad aumento di ricoveri per malattie respiratorie, ad un aumento di ricoveri per malattie cardiovascolari, aumento di incidenza di bronchite cronica (tosse e catarro la maggior parte dei giorni per 3 mesi in un anno, e almeno 2 anni consecutivi), aumento di incidenza degli attacchi d'asma, sia negli adulti che nei bambini. Al momento l'inquinamento atmosferico è sicuramente associato ad aumentata incidenza della bronchite cronica, ma non ci sono ancora evidenze per affermare la stessa cosa per la BPCO (pur rimanendo vero che sia coinvolto nelle riacutizzazioni della stessa).

Il deficit di alfa1-antitripsina fa sì che la tripsina possa degradare la sostanza fondamentale dell'alveolo. In generale tripsina è solo una delle proteasi e l'alfa1-antitripsina è solo una delle anti-proteasi (*in particolare a livello polmonare la funzione dell'alfa1-antitripsina è necessaria per evitare che l'elastasi neutrofila danneggi gli alveoli polmonari*). Le proteasi sono prodotte dalle cellule infiammatorie presenti (soprattutto neutrofili e macrofagi), inoltre ci sono anche alcuni batteri in grado di produrre elastasi.

Una teoria per spiegare il possibile meccanismo dell'enfisema prevedeva uno sbilanciamento fra la presenza di proteasi e anti-proteasi; il fumo di sigaretta e altri irritanti stimolano i macrofagi alveolari e le cellule epiteliali che rilasciano fattori chemiotattici i neutrofili (che nel soggetto normale non sono presenti a livello alveolare), che insieme ai macrofagi alveolari producono proteasi. Alcune delle proteasi sono anche in grado di stimolare le cellule della sottomucosa ad ingrandirsi e a produrre muco. Col tempo, pur rimanendo vera questa teoria, si è fatto strada il discorso dei fattori ossidanti e di quelli anti-ossidanti; le cellule infiammatorie producono metaboliti reattivi dell'ossigeno. Lo stress ossidativo può determinare un danneggiamento dei tessuti, una riduzione dell'attività delle anti-proteasi, uno stimolo alla secrezione di muco, un aumento della permeabilità vascolare con conseguente edema, infine in parte contribuirebbe a fenomeni di spasmo della muscolatura liscia determinanti una bronco-ostruzione.

Il Prof. mostra una slide complessa che riassume il meccanismo patogenetico, che rispetto a quanto detto prima ribadisce e aggiunge:

- il ruolo dello sbilanciamento fra proteasi e anti-proteasi;
- il ruolo dello stress ossidativo;
- le proteasi sono anche in grado di determinare ipertrofia delle cellule della submucosa e aumentata produzione di muco;
- i macrofagi alveolari richiamano anche i linfociti Th1 e i linfociti citotossici;
- le proteasi insieme alla perforina (prodotta dai linfociti citotossici) danneggiano le pareti alveolari;
- le cellule epiteliali (e non solo queste) produrrebbero anche sostanze attivanti i fibroblasti;
- i fibroblasti attivati produrrebbero la fibrosi della parete dei bronchioli che rende ragione della riduzione del lume e conseguentemente dell'aumento della resistenza al flusso.

Infine il Prof. cita una teoria che piace molto al Professor Chilosi (che riguarda principalmente il meccanismo patogenetico dell'enfisema ma non solo):

l'enfisema risulta da un processo di invecchiamento accelerato del polmone (che ovviamente ingloba molto di quanto detto prima circa il ruolo delle proteasi, dello stress ossidativo, dell'infiammazione, eccetera, i quali si innesterebbero sul fisiologico processo di invecchiamento del

polmone accelerandolo) e in effetti il polmone dell'anziano ha una certa somiglianza con quello del paziente affetto da BPCO.

Danni Indotti da BPCO

Nell'albero respiratorio di un soggetto con BPCO si ha: un danno a livello delle vie aeree centrali, a livello delle vie aeree periferiche, a livello del parenchima e un po' anche a livello dei vasi. Quindi è coinvolto tutto l'apparato respiratorio, però il problema principale è periferico (cioè la limitazione al flusso è dovuta principalmente alla bronchiolite e all'enfisema).

La resistenza al flusso è massima nelle prime vie respiratorie e poi procedendo distalmente cala, poiché la resistenza è inversamente proporzionale al raggio del condotto elevato alla quarta (e procedendo distalmente la sommatoria delle sezioni delle vie aeree è maggiore della somma delle sezioni delle prime vie aeree, perché le sezioni pur essendo più piccole sono anche molto più numerose). Va detto però che le piccole vie aeree sono anche il punto più vulnerabile, nel senso che sono più facilmente riducibili di calibro rispetto alle vie aeree più grandi. Quindi il danno nella BPCO riguarda tutto l'albero respiratorio, però è funzionalmente più impattante quello a livello delle piccole vie respiratorie e del parenchima.

A livello delle vie aeree centrali si riscontrano: metaplasia squamosa dell'epitelio, alterazione funzionale delle cellule ciliate, iperplasia delle cellule caliciformi mucipare, infiammazione epiteliale, ipertrofia delle ghiandole mucipare della sottomucosa.

A livello delle vie aeree periferiche si riscontrano: danno all'epitelio, metaplasia squamosa, il lume è occupato da muco e forse anche da cellule infiammatorie, infiammazione della sottomucosa, talora c'è ipertrofia e spasmo della muscolatura liscia, congestione vascolare, esiti cicatriziali, fibrosi della parete dovuta a produzione da parte dell'epitelio di stimoli sul fibroblasto (che poi produrrebbe della sostanza fondamentale che in definitiva produrrebbe fibrosi della parete). Tutto ciò determina nel corso del tempo (è un processo lungo che procede gradualmente) una riduzione del lume dei bronchioli, e quindi ne consegue un aumento della resistenza al flusso.

La aumentata resistenza al flusso è associata anche al danno del parenchima o comunque alla sconnessione tra le piccole vie aeree e il parenchima. Il bronchiolo normale è mantenuto aperto da una serie di "piccoli elastici" che sono le connessioni tra il bronchiolo e il parenchima; queste connessioni si possono rompere per due motivi: infiammazione della parete ed enfisema. Ciò determina un'aumentata resistenza al flusso, e quest'ultima è ancora più evidente nel momento in cui il soggetto cerca di forzare l'espiazione perché questa unità venendo compressa dall'esterno tenderà a collabire (ciò spiega anche il motivo per cui un soggetto anziano normale in genere in una espiazione forzata espira meno aria di uno giovane, infatti invecchiando gli alveoli perdono elasticità e quindi sostengono meno la piccola via aerea respiratoria che, venendo sottoposta alla pressione determinata da una espiazione forzata, tende a collabire prima limitando dunque l'efflusso d'aria).

Il flusso è direttamente proporzionale alla pressione e inversamente proporzionale alla resistenza. Nel soggetto con BPCO (specialmente quello con enfisema) ci sono: aumento della resistenza; aumento della distensibilità del polmone che si traduce in una riduzione della forza di retrazione elastica dello stesso e quindi riduzione della pressione che l'alveolo può esercitare per aumentare il

flusso. Quindi ci possono essere sia un'aumentata resistenza al flusso, sia una riduzione della pressione di retrazione elastica.

Il Prof. spiega come la situazione di un soggetto con BPCO sia simile a quella di un palloncino: inizialmente si fa fatica per gonfiarlo e invece quando si tiene aperto il tubicino si sgonfia molto rapidamente (perché c'è una forza di retrazione elastica buona; la distensibilità invece è modesta, ed infatti sono due cose che vanno in proporzione inversa). Il soggetto con BPCO si trova un "tubicino" (le piccole vie aeree) parzialmente ostruito ed inoltre ha un "palloncino" (l'insieme degli alveoli) che si gonfia facilmente e che ha forza di retrazione elastica ridotta e quindi diminuisce la pressione utile ad aumentare il flusso verso l'esterno; purtroppo ciò non è compensabile con un aumento di pressione determinabile da un'espirazione forzata, perché questa determina un'aumentata pressione non solo sulla parete alveolare ma anche sulla parete del "tubicino", e il punto di ugual pressione (fra esterno e interno del "tubicino") è determinato principalmente dalla forza di retrazione elastica dell'alveolo.

Il Prof. spiega come l'utilizzo dei broncodilatatori abbia un senso perché possono essere coinvolti anche degli spasmi bronchiolari, però in realtà questi risultano inutili a fronte dell'enfisema e della riduzione di elasticità delle pareti alveolari.

Anche nel corso di un'espirazione tranquilla nel soggetto con BPCO c'è la situazione dell'alveolo ingrandito abnormemente che fatica a retrarsi e del bronchiolo deconnesso che è poco sostenuto; quando il volume polmonare si riduce (e tanto più se lo si riduce in maniera forzata) la pressione si trasmette sull'alveolo ma anche sul bronchiolo peggiorandone l'ostruzione o chiudendolo (ovviamente non si chiudono tutte, sebbene in fasi avanzate e in corso di riacutizzazioni possa addirittura succedere così).

Il paziente spesso spontaneamente (o talvolta viene istruito dal fisioterapista) espira a labbra socchiuse, cioè cerca di produrre nel suo albero respiratorio una piccola pressione positiva che non determini il collasso delle piccole vie respiratorie.

Dispnea

Il sintomo principale dei pazienti con BPCO è la dispnea. In genere si tratta di una dispnea da sforzo, la quale può anche comportare una importante disabilità per questi soggetti (ad esempio non riescono a compiere attività fisiche normalmente poco impegnative).

La dispnea è correlata all'aumentata resistenza a livello delle vie aeree, che ostacola l'efflusso d'aria.

Inoltre c'è anche un aumento della distensibilità con riduzione della forza di retrazione elastica del polmone (invece di esserci tanti piccoli alveoli con pareti elastiche, ci sono alveoli abnormemente ingranditi che si distendono facilmente ma tornano alla posizione di partenza con fatica); ciò è responsabile della cosiddetta iperinflazione statica, che può peggiorare nella iperinflazione dinamica.

(Riporto una spiegazione dell'iperinflazione (o iperinsufflazione) trovata su internet, che forse può essere utile)

L'iperinsufflazione statica è legata alla riduzione del ritorno elastico del polmone che modifica il punto di equilibrio statico, cioè in assenza di flusso, tra il polmone e la gabbia toracica. Il volume di equilibrio statico è costituito dalla capacità funzionale residua (CFR), volume al quale la forza di retrazione del polmone, che tende a collassare, e quella della gabbia toracica, che tende a spostare il sistema a più alti volumi, si equivalgono. La riduzione dell'elasticità polmonare, per la quota di enfisema, rompe questo equilibrio, facendo sì che l'apparato respiratorio trovi un punto di equilibrio ad un volume più alto (iperinsufflazione statica). Con iperinsufflazione dinamica, invece, si intende l'incremento dei volumi polmonari dovuti alla necessità di rispondere alle richieste ventilatorie del soggetto, in particolare durante lo sforzo. La ridotta capacità di esprimere flussi espiratori, dovuta sia alla riduzione del ritorno elastico che all'incremento delle resistenze al flusso, fa sì che il paziente sia obbligato a portare il sistema a volumi più alti, dove migliora la capacità di esprimere flusso espiratorio sia per un più alto ritorno elastico del polmone che per una riduzione delle resistenze al flusso. Ad alti volumi polmonari, però, la maggiore rigidità del sistema promuove un maggior lavoro respiratorio e la comparsa di dispnea.

L'iperinflazione provoca diverse conseguenze: 1) meccanica respiratoria: a volumi polmonari prossimi alla capacità polmonare totale, la compliance polmonare è fisiologicamente ridotta, ed il lavoro elastico necessario per generare lo stesso volume inspiratorio è, quindi, aumentato; 2) muscoli respiratori: le proprietà contrattili del diaframma si deteriorano quanto più il volume polmonare aumentato tende ad appiattire la cupola diaframmatica, l'inspirazione viene effettuata principalmente dai muscoli inspiratori e l'espirazione diviene attiva; 3) circolo: le resistenze vascolari polmonari aumentano a causa della compressione esercitata dall'iperinflazione sui vasi alveolari e della vasocostrizione ipossica; il postcarico ventricolare destro aumenta ed il cuore destro va incontro ad ipertrofia e dilatazione; il postcarico ventricolare sinistro può aumentare a causa dell'aumento della pressione intrapleurica, che si traduce in un aumento della pressione trasmurale che deve essere vinta dalla contrazione ventricolare.

(Adesso provo a riportare la spiegazione data dal Professore):

Il Prof. fa riferimento alla curva volume-pressione del sistema polmone-cassa toracica.

Per muovere il volume corrente (500 ml) un soggetto normale non compie alcuno sforzo; quando si cerca respirare a volumi via via più elevati si avverte una fatica via via sempre crescente. Il soggetto con BPCO si muove verso la parte alta della curva sia in condizioni statiche che ancor di più nella condizione di iperinflazione dinamica. Si muove verso la parte alta della curva perché la capacità funzionale residua risulta dall'equilibrio tra il polmone che tira in dentro e la cassa toracica che tende viceversa a dilatarsi; da ciò deriva che, se il polmone ha perso forza di retrazione elastica, c'è uno sbilanciamento a favore della cassa e quindi il sistema si assesta ad un volume più elevato (quindi un soggetto con BPCO, e in particolare con enfisema, va più verso la parte alta della sua curva volume-pressione); inoltre quando il soggetto con BPCO espira, qualche piccola via aerea si chiude, quindi l'aria che rimane intrappolata nel polmone tende ad aumentare (ed è questa la cosiddetta *iperinflazione statica*); inoltre quando il soggetto con BPCO compie uno sforzo e di conseguenza deve aumentare la ventilazione, egli riesce a velocizzare l'inspirazione ma quando espira (in particolare se espira forzatamente) le vie aeree si chiudono e quindi non ce la fa, ne consegue che quando arriva il segnale per l'inspirazione successiva, egli non ha ancora terminato l'espirazione precedente, ed in definitiva dunque tende ad alzarsi sempre più sulla curva volume-pressione (riassumendo: in una ventilazione aumentata un soggetto con BPCO riesce ad aumentare la velocità della fase di inspirazione perché le vie aeree vengono distese e quindi la broncoostruzione viene in un certo senso un po' alleviata, ma durante la fase di espirazione invece le piccole vie aeree vanno incontro a compressione tendendo quindi a chiudersi) ed è questa la

cosiddetta *iperinflazione dinamica*, che porta il soggetto via via sempre più verso la parte alta della curva volume-pressione, e quindi fa sempre più fatica a respirare nel corso dell'esercizio.

Lezione di Pneumologia del 12/3/2014 (1)

Sbobinatore: Be Giorgia. Revisore: Gelmini Margherita.

Argomento: BPCO, bronchite cronica ed enfisema.

Professore: .

LEZIONE DI PNEUMOLOGIA DEL 12/3/2014

PROF. Marcello Ferrari

SBOBINATORE: Giorgia Be

REVISORE: Margherita Gelmini

TITOLO: **BPCO, BRONCHITE CRONICA ed ENFISEMA**

(Il prof legge la definizione dalla slide, NdR)

La **BPCO** è una sindrome eterogenea ad andamento cronico, caratterizzata da limitazione del flusso nelle vie aeree scarsamente reversibile, solitamente progressiva; la limitazione del flusso è legata a rimodellamento delle vie aeree ed enfisema.

Questa inibizione funzionale del flusso aereo è caratteristica ed è causata principalmente da bronchiolite ed enfisema, anche se queste non sono le uniche due alterazioni anatomopatologiche che possono caratterizzare la BPCO.

Sostanzialmente la BPCO è legata ad una risposta infiammatoria che interessa principalmente le piccole vie aeree e il parenchima polmonare che è causata dall'inalazione di diversi inquinanti, ma principalmente il fumo di sigaretta. È variabilmente associata ad altre comorbidità che ne determinano la gravità.

Dal punto di vista funzionale i problemi caratterizzanti la BPCO sono la bronchiolite e l'enfisema, dal punto di vista anatomopatologico invece osserviamo un coinvolgimento di tutto l'apparato respiratorio compresi il naso, le vie aeree e il parenchima, dal punto di vista clinico invece possiamo distinguere due diverse situazioni la cui distinzione è basata sull'osservazione dei sintomi: la bronchite cronica e l'enfisema, che rappresenta di per sé sia una condizione clinica che anatomopatologica.

All'interno del macrogruppo di patologie di ostruzione al flusso (termine improprio, in quanto l'ostruzione riguarda le vie aeree e il flusso invece è semplicemente ridotto) osserviamo quindi

condizioni diverse, distinte caso per caso in fasi reversibili ed irreversibili: possiamo osservare bronchite associata ad enfisema di vario grado, ad asma (in questo caso la bronchite cronica è associata ad un discreto, ma non completo, grado di reversibilità) o addirittura una sovrapposizione di tutte e tre le condizioni.

La bronchite cronica come abbiamo visto è una condizione grave e frequente e segue una sua classificazione.

L'**enfisema** può essere diviso in parasettale, panlobulare e centrolobulare: mentre il parasettale è una condizione non necessariamente associata all'ostruzione delle vie aeree e non verrà ulteriormente trattata, le due forme principali di enfisema sono la panlobulare, che interessa tutto il lobulo completamente, e la centrolobulare, che invece caratterizza solo il centro di questa struttura. Notiamo come lo stesso fattore di rischio (*il fumo di sigaretta, NdR*) determini due distinte condizioni anatomopatologiche, diverse anche nella distribuzione e di conseguenza nella clinica, in quanto la forma panlobulare colpisce prevalentemente le porzioni inferiori del polmone, mentre la centrolobulare quelle superiori.

Il fattore di rischio più importante è decisamente il fumo di sigaretta. Non è l'unico, possiamo citare per esempio nei paesi in via di sviluppo l'inquinamento atmosferico dato dalla combustione di prodotti di biomassa; una volta un altro fattore avrebbe potuto essere l'uso del caminetto in casa, oggi però poco usato; citiamo anche l'esposizione a inquinanti ambientali, ma di qualunque sostanza si tratti dal punto di vista quantitativo il più significativo resta il fumo di sigaretta.

Dal punto di vista dei fattori predisponenti all'enfisema legati all'ospite abbiamo già spiegato l'ipotesi patogenetica che lo correla al deficit genetico di alfa1 anti tripsina; l'ipotesi più datata (*ma nonostante questo ancora la più accreditata NdR*) è che l'enfisema sia in parte dovuto allo squilibrio fra proteasi ed antiproteasi a favore delle prime che sono eccessivamente prodotte e che inibiscono l'azione delle seconde soverchiandone gli effetti.

Ricordiamo che le **proteasi** sono degli enzimi principalmente prodotti nel contesto infiammatorio in grado di attaccare la parete dell'alveolo e aumentare la secrezione di muco. Anche alcuni batteri (come *Pseudomonas*) sono in grado di rilasciarne nel contesto di un'infezione, così come alcune cellule fra cui neutrofili, macrofagi ma anche i linfociti, in grado di produrre perforine.

Un'altra ipotesi patogenetica dell'enfisema che non esclude comunque la prima è invece legata al danno da ROS, prodotti direttamente dall'ossidazione dei prodotti del fumo di sigaretta oltre che dalle cellule tipiche della flogosi: essi determinano una serie di effetti tra cui un aumento della secrezione di muco, l'ipertrofia delle ghiandole della sottomucosa, l'aumento della permeabilità delle pareti vascolari con edema e il broncospasmo.

L'epitelio alveolare stimolato non risulta essere uno spettatore passivo del danno che lo coinvolge ma agisce di concerto al fibroblasto stimolandolo a proliferare: l'iperattività del fibroblasto è alla base del processo di fibrosi delle piccole vie aeree che rientra talora nel quadro anatomopatologico della malattia.

Abbiamo visto come nella bronchiolite l'edema della parete, la fibrosi dei bronchioli, la presenza di muco all'interno del lume bronchiolare, la presenza di cellule infiammatorie e spasmi della muscolatura liscia determinino progressiva riduzione del calibro delle piccole vie aeree che porta ad un aumento delle resistenze e ad una diminuzione del flusso (*flusso= pressione/resistenza NdR*). Anche l'enfisema è così caratterizzato: è sufficiente che la flogosi della parete del bronchiolo (che non è dotato di strutture cartilaginee di sostegno) crei una deconnessione fra bronchiolo e

parenchima alveolare per determinare un aumento delle resistenze e una successiva limitazione al flusso.

Dal punto di vista fisiopatologico l'enfisema provoca non solo una deconnessione bronchiolo-parenchimale, ma anche un aumento delle compliance e della distensibilità del polmone, seguita però da una perdita di forza di retrazione elastica del polmone stesso: quindi oltre all'aumento della resistenza nelle vie aeree alla limitazione del flusso contribuisce anche la diminuzione di pressione all'interno del polmone alterato nella sua capacità di ritorno elastico.

Il flusso risulterà ridotto quindi su entrambi i fronti, per aumento delle resistenze e per diminuzione della pressione di retrazione elastica.

(comincia la lezione vera e propria: fino a qui è stato ripasso della precedente NdR)

Tutte queste alterazioni a livello polmonare (aumento resistenze, diminuzione calibro e diminuzione del flusso) ovviamente aumentano anche la fatica del diaframma nella sua azione di contrarsi e spingere l'aria attraverso un sistema di "tubi" ostruiti.

Il grado di enfisema può essere variabile in un soggetto pneumopatico: in alcuni la TAC o l'RX del torace mostrano come questo tipo di alterazione sia preponderante, in altri è molto meno visibile. Gli anatomopatologi ritengono che nel polmone di un paziente con BPCO, bronchiolite ed enfisema siano sempre osservabili in coppia, mentre dal punto di vista clinico è possibile che le manifestazioni dell'una prevalgano sull'altra.

L'enfisema è caratterizzato da maggior distensibilità e perdita di capacità elastica del polmone, e questo fa sì che facendo riferimento ad una **curva pressione-volume** (*diapositiva 50 lezione BPCO13*) un soggetto che ne soffre non respiri alle stesse pressioni e volumi di un soggetto sano: i suoi polmoni anelastici si adatteranno a regimi volumetrici e pressori più alti (la Capacità Funzionale Residua cioè il volume di fine espirazione, è un volume di equilibrio risultante dalla forza del polmone che tende a retrarsi verso la forza della cassa che tende ad espandersi e se il polmone, come in questo caso, è anelastico la forza esercitata della cassa prevale ed il sistema si aggiusta ad un volume più alto à *fenomeno dell'iperinflazione statica NdR*) e per ottenere la stessa variazione di volume corrente (500ml di aria scambiata in un singolo atto respiratorio) è necessario applicare una maggiore pressione a costo di uno sforzo maggiore dei muscoli respiratori.

Il problema diventa particolarmente evidente nelle condizioni dinamiche, cioè nelle situazioni in cui al paziente venga richiesto di aumentare la sua ventilazione (per esempio una riacutizzazione che altera gli scambi di gas che porti a dispnea o esercizio fisico).

Un soggetto normale in tali casi aumenta la velocità di inspirazione ed espirazione. Lo stesso cerca di fare il paziente con bronco pneumopatia cronico ostruttiva, riuscendo a velocizzare l'inspirio stirando la muscolatura preposta e aumentando il calibro delle vie aeree, ma non l'espirio poiché quando il volume di aria si riduce le piccole vie aeree si chiudono o addirittura collassano fino all'atto respiratorio successivo.

Il paziente va quindi incontro alla cosiddetta iperinflazione dinamica: i suoi polmoni lavorano ad alti volumi e pressioni, il paziente fa molta fatica a respirare ed è impedito nelle sue attività e se sta compiendo uno sforzo, anche minimo, è costretto ad interromperlo e riposare per poi riprendere l'attività; viceversa in una condizione in cui (ad esempio nelle riacutizzazioni) le alterazioni dello scambio gassoso obblighino il paziente a mantenere elevato il ritmo ventilatorio l'esito può essere anche quello di una insufficienza respiratoria.

Quindi il problema non è solo l'aumento delle resistenze e l'iperinflazione statica da esso comportato, ma anche quella dinamica che caratterizza in diverso grado l'enfisema.

L'iperinflazione determina tra l'altro un'**alterazione del diaframma**: il polmone intrappola aria e risulta sempre "gonfio" perché non riesce a espellerla in espirio come dovrebbe, determinando uno stiramento in basso delle fibre del diaframma che si appiattisce. In una fase estremamente avanzata il diaframma e le sue fibre sono disposte in maniera completamente orizzontale e tendono a spingere in dentro addome e torace determinando un fenomeno detto "respiro paradossale", una condizione molto grave. Una riacutizzazione importante può essere caratterizzata da questo tipo di respiro in cui diversamente da un atto respiratorio normale durante l'inspirazione torace e addome "rientrano" anziché espandersi, dato che il diaframma è posto in maniera ergonomicamente inefficiente.

Storia clinica dei pazienti con BPCO

Intanto ci sono pazienti fumatori ma non suscettibili al fumo di sigaretta (circa 40-60% dei fumatori): non tutti i fumatori infatti sviluppano una bronco pneumopatia cronica ostruttiva, in quanto meno soggetti all'azione negativa del fumo stesso. Essi si comportano in termini di funzionalità polmonare come i soggetti che non fumano affatto, cioè andranno incontro negli anni ad una fisiologica diminuzione della VEMS polmonare (*diapositiva 52 lezione BPCO13*). Diversamente i soggetti fumatori e suscettibili all'azione del fumo subiranno una riduzione molto più importante dello stesso indice nello stesso periodo di tempo (la curva va ripidamente in giù). In realtà si è visto come anche per i soggetti fumatori e suscettibili questa curva sia più o meno parallela al gruppo precedente fino ai 50 anni, dopo di che inizia per loro un decremento progressivo e marcato della VEMS. È proprio così: se voi fate una spirometria ad un soggetto fumatore di 40 anni potreste non trovare evidenza di bronco pneumopatia cronica ostruttiva, faticherete a distinguerlo da un soggetto normale (bisogna dire che la spirometria non è un test particolarmente sensibile). Un soggetto che smette di fumare a 45 anni modifica l'andamento della propria curva riportandola parallela a quella di un soggetto della stessa età non fumatore, ma è giusto notare che una volta persa, la funzionalità polmonare non si recupera più.

Il danno prodotto dal fumo è irreversibile, a meno che non si faccia parte dei fortunati fumatori non suscettibili alla sua azione. C'è sempre un vantaggio a smettere di fumare: l'abolizione del fumo è l'unico metodo che migliora la sopravvivenza del paziente con BPCO, visto che per ora non esiste farmaco in grado di fare la stessa cosa. Persino il paziente più anziano e con BPCO a stadio avanzato trova un seppur minimo giovamento dallo smettere di fumare.

Il deterioramento effettivo della qualità della vita dato dalla BPCO inizia dopo la perdita di circa il 70% della funzionalità polmonare del soggetto: considerato che egli tendenzialmente va dal medico solo quando ne avverte i sintomi palesi, sarà già nella grave condizione di aver perso oltre il 70% della sua funzionalità polmonare, che non è recuperabile. In queste situazioni non si dovrebbe aspettare di stare male per farsi curare.

La BPCO è una malattia trattabile, ma l'ostruzione per definizione è un fenomeno poco reversibile, e la terapia farmacologica risolve solo in parte la problematica: non esistono farmaci in grado di ripristinare la funzionalità respiratoria.

La BPCO è più che altro una malattia prevenibile, soprattutto evitando il maggiore fattore di rischio.

Sintomatologia

La sintomatologia è molto semplice e consta di tosse, catarro, qualche volta respiro sibilante (più tipico dell'asma) e cosa più fastidiosa ancora dispnea, cioè una difficoltà nel respirare che conseguentemente limita il paziente nell'esecuzione di qualsiasi attività ed esercizio fino alla completa disabilità nei casi più gravi ed avanzati. La dispnea è il sintomo su cui si concentrano gli sforzi terapeutici attuali, anche se poco si può fare per i soggetti più gravi.

Come si presentano questi pazienti dal medico?

Il paziente si reca dal medico perché si rende conto che la sua dispnea non gli permette più di fare quello che normalmente faceva prima oppure perché nota delle frequenti riacutizzazioni specialmente in inverno (2-3 episodi all'anno nel broncopneumopatico contro 1,5 episodi annui del soggetto sano).

La BPCO produce delle alterazioni delle cellule della mucosa respiratoria (che risultano danneggiate) ma anche delle sue ciglia, andando a ridurre il meccanismo protettivo della clearance muco-ciliare che ha funzioni protettive nei confronti di infezioni batteriche e virali esterne. Le ciglia si muovono a contatto con uno strato di muco esterno con il compito di intrappolare particelle inalate di varia natura ed antigeni esterni e con il loro movimento ritmico tendono a rimuovere questo muco; nella BPCO queste ciglia possono non essere presenti in quantità adeguata a causa del danno alla mucosa respiratoria o, qualora presenti, possono risultare funzionalmente alterate e non eseguire correttamente il caratteristico movimento "a frusta".

È stato dimostrato che deficit quantitativi o funzionali delle ciglia e del trasporto muco ciliare sono maggiormente correlati alla condizione di fumatore che al non fumatore.

La dispnea progressiva e le riacutizzazioni (non per forza di origine infettiva) possono portare ad un'**insufficienza respiratoria** con importante alterazione dello scambio di gas alveolo-capillari, condizione molto più grave di tosse, catarro e febbre e che porta all'ospedalizzazione; il paziente di BPCO tipico è pensionato sui 70 anni infatti, la BPCO è fondamentalmente una malattia dell'anziano che entra ed esce dall'ospedale più volte in un anno per successivi episodi di riacutizzazione.

In corsia osserviamo che i broncopneumopatici cronici si dividono fenotipicamente in due grandi gruppi: (illustrazione del Netter) si tratta di una classificazione datata risalente agli anni 60 circa fra pazienti "pink puffer" (sbuffatore rosa) e "blue bloated" (gonfio blu).

Il soggetto pink puffer tipicamente soffre di enfisema panlobulare, il blue bloated invece è prevalentemente bronchitico con catarro e soffre di enfisema centrolobulare. Il fattore di rischio rimane per entrambi il fumo di sigaretta, ma il tipo di enfisema e il fenotipo sono sostanzialmente diversi. Molti sostengono che si tratti di una distinzione semplicistica ed è certo che bisogna tenere conto della costituzione fisica del paziente in questione.

L'esame della TAC del torace attualmente ci permette di definire e quantificare il danno da enfisema nel polmone di un paziente, in quanto ci permette di vedere il parenchima distrutto pieno di aria intrappolata: nella slide in particolare vediamo una TAC degli apici polmonari, quindi si tratta di un enfisema di tipo centro lobulare.

Gli pneumologi "puristi" si dichiarano poco convinti di questa distinzione fenotipica tra pazienti; a sostegno della tesi tramite l'esecuzione di una TAC si è potuto dividere un campione di pazienti in enfisematosi e bronchitici successivamente inseriti in 4 classi: sottopeso, normopeso, sovrappeso e obesi. In base a questi gruppi si è notato che il 10% dei soggetti con enfisema sono sottopeso, la

maggioranza sono normopeso e solo una piccola percentuale risultano sovrappeso e obesi; non è quindi corretto identificare l'enfisema esclusivamente con un soggetto molto magro.

Analizzando i soggetti con bronchite invece notiamo che pochissimi sono sottopeso, pochi sono normopeso e che in grande percentuale invece sono sovrappeso e obesi: quindi con più sicurezza possiamo identificare il soggetto bronchitico cronico come sovrappeso, “salvando” la distinzione blue bloated-pink puffer (almeno per quanto riguarda la bronchite cronica più che l'enfisema). Le ragioni di questa correlazione peso – bronchite non è assolutamente nota, ma ci può indirizzare nella diagnosi.

Ricordiamo che il quadro clinico poi differisce da caso a caso, nulla ci impedisce di trattare un paziente con enfisema sovrappeso per presenza di comorbidità importanti per esempio il diabete.

Il **pink puffer** dunque sarà tendenzialmente magro, longilineo, con dispnea ingravescente anche al minimo sforzo, enfisema panlobulare e tosse modesta; all’Rx si notano polmone chiaro, diaframma schiacciato verso il basso ed aumento dello spazio chiaro retrosternale . Al contrario il **blue bloated** sarà un brachitipo (molto spesso obeso), con enfisema centrolobulare, cianotico, con bronchite ipersecretiva, torace “sporco” all’RX con aumento della trama bronco-vasale specialmente alle basi, ipoventilante e policitemico. Un'altra differenza potrebbe essere che mentre il primo per mantenere gli scambi gassosi si sottopone a grande dispendio di energia, l'altro “accetta senza combattere” l'ipofunzionalità del polmone e tende a ingrassare: non è una teoria dimostrata (*discorso non chiarissimo! NdR*)

All'**esame obiettivo** bronchite cronica ed enfisema si manifestano in maniera completamente diversa:

- Enfisema: soggetto magro, tende a respirare a labbra socchiuse ma non sempre, utilizzo dei muscoli accessori della respirazione, aumento della cifosi e dell'angolo sternale, torace tipico a botte con aumento del diametro latero-laterale ed antero-posteriore, presenta espirio prolungato, MV diminuito e motilità ridotta delle basi polmonari, FVT ipotrasnesso, iperfonesi plessica (suono timpanico alla percussione) e scarsi rumori da broncostenosi (poiché la riduzione del calibro delle vie aeree non è dovuta alla stenosi del bronco ma al collasso delle pareti alveolari);
- Bronchite cronica: FVT normotrasnesso (il fremito vocale tattile è una manovra che consiste nel far dire al paziente “trentatré” con bronco pervio per l'eventuale riscontro di addensamenti polmonari bronchitici, versamenti pleurici o rarefazioni parenchimatose nell'enfisema), motilità ridotta, cianosi, rantoli a grosse-medie bolle, segni di scompenso destro e rumori da bronco stenosi.

L'iperinflazione determina che le basi polmonari siano schiacciate verso il basso.

Esami da eseguire

I principali sono la spirometria, la valutazione della saturazione dell'emoglobina del sangue, la radiografia del torace. Se la saturazione dell'emoglobina non è normale un'emogasanalisi, un ECG che non si nega a nessuno, come l'emocromo che però in questo caso non è molto utile. Nel soggetto giovane in cui si sospetti enfisema si procede anche al dosaggio dell'alfa1 antitripsina: questi sono gli esami di routine per questi soggetti.

Fuori dai protocolli ma ugualmente utile ai fini di definire e monitorare l'enfisema sono la valutazione del diametro del bronco, la TAC del torace, il test di sforzo cardio-polmonare per

osservare quanto la dispnea influisca sulla capacità di esercizio del soggetto, il test della camminata (walking test) che dura 6 minuti in cui il paziente è sotto sforzo e il paziente deve solo camminare lungo un corridoio.

Diagnosi di BPCO

La diagnosi è data dalla dimostrazione della caratteristica principale della BPCO, cioè la riduzione stabile ed irreversibile patologica del flusso d'aria: se invece questo carattere risulta reversibile nel paziente non si parla di BPCO. Questo è possibile calcolando con l'**indice di Tiffenau**, marker di ostruzione dei bronchi, dato dal rapporto FEV1/VC (capacità vitale lenta); alcuni utilizzano al denominatore la FVC (capacità vitale forzata) poiché è facilmente ottenibile con una sola misurazione spirometrica ma l'indice di Tiffenau prevede l'utilizzo della VC.

In USA viene considerato il valore assoluto di questo indice che è stimato anormale se inferiore a 0,7 (o 70%): si tratta di un metodo utile ma tendenzialmente grossolano, in quanto presuppone che il declino della funzionalità polmonare correlato all'età riguardi in egual misura sia il FEV1 che la CV (di fatto invece con l'età è il FEV1 a declinare maggiormente); in Europa il valore di FEV1/VC viene rapportato con un valore predetto per quel soggetto e se il valore espresso in percentuale del predetto è <88% per i maschi e <89% per le donne viene definita la presenza di limitazione al flusso. Facendo riferimento al valore assoluto si tende a sottostimare la patologia enfisematosa nei giovani e al contrario a sovrastimarla negli anziani, che sono la maggior parte dei pazienti broncopneumopatici. La nostra casistica conta soprattutto persone di circa 74 anni mentre la patologia si osserva molto più raramente nel giovane. Pur non essendo molto preciso tuttavia calcolare l'indice di Tiffenau in valore assoluto può essere utile per escludere coloro che hanno il valore > 0,7 dal sospetto di BPCO con sicurezza.

Questi valori ci permettono insieme alla spirometria, facile all'esecuzione e rapida nel risultato, anche di identificare la gravità dell'ostruzione e l'entità del danno. Il FEV1 ci consente quindi di dare una classificazione più che della gravità della malattia della gravità dell'ostruzione (*slide 67*).

Sappiamo che per essere tale la BPCO non può essere reversibile o almeno non lo può essere completamente: per questo esiste il **test di broncodilatazione**, il cui scopo è appunto valutare la reversibilità o meno dell'ostruzione. Dopo una spirometria si somministrano al paziente via aerosol 400 µg di salbutamolo (β2 stimolante che determina il rilassamento della muscolatura liscia bronchiale), si effettua una spirometria dopo 15-20 minuti; se la FEV1 viene corretta dalla somministrazione NON si tratta di BPCO perchè l'ostruzione non risulta irreversibile e stabile, altrimenti la si può diagnosticare. Un altro metodo meno usato consiste nella somministrazione del corticosteroide prednisone 0,7mg/kg per 5 giorni poi si effettua la solita spirometria basale 5 o 10 giorni dopo: per la sua natura chimica il prednisone va a valutare se l'eziologia dell'ostruzione è flogistica in quanto esso è un potente antiinfiammatorio mentre il salbutamolo è indicatore della presenza di broncospasmo. Il periodo di assunzione sarebbero 10 giorni, ma per comodità spesso se ne usano solo 5 per seguire la posologia della scatoletta di prednisone.

La valutazione dei risultati avviene comparando le due spirometrie: se il FEV1 tra una e l'altra è >12% o è aumentato di 200 ml e la FCV >12% la bronco dilatazione è significativa e l'ostruzione reversibile, escludendo la diagnosi della BPCO.

Comorbidità

Parliamo ora delle comorbidità legate alla BPCO, citate nella definizione stessa di BPCO: alcune sono direttamente consequenziali alla BPCO, altre ne determinano la gravità. Difficilmente il

paziente broncopneumopatico presenta un caso di singola patologia ma porta con sé più patologie. Vengono distinte in:

- Causali, cioè quelle che hanno fattori di rischio in comune alla BPCO (fumo), per esempio la cardiopatia ischemica;
- Complicanti, rappresentano gli effetti sistemici della BPCO e ne aumentano la gravità, per esempio la disfunzione muscolare con riduzione della massa del muscolo;
- Concomitanti, cioè coesistenti ma senza una correlazione causale nota con la BPCO.

Quali sono dunque le principali?

- Insufficienza cardiaca;
- Cardiopatia ischemica;
- Vasculopatie periferiche;
- Osteoporosi (molto frequente, ci sarà sicuramente un nesso di causalità per quanto non nota);
- Sindrome metabolica, cioè quel cluster di situazioni che includono obesità addominale, dislipidemia, intolleranza al glucosio (diabete di tipo 2) ed ipertensione arteriosa;
- Depressione;
- Anemia da infiammazioni croniche.

Quest'ultima è abbastanza frequente nella BPCO e spesso non viene tenuta in considerazione nella pianificazione del trattamento. La conoscenza di queste patologie influenza il trattamento: per esempio, nella cardiopatia ischemica la terapia si basa sull'utilizzo beta bloccanti, che cozzano con i beta stimolanti che invece si somministrano nel trattamento della BPCO. Vero è che si tratta di isoforme di recettori beta diversi (beta 1 per il cuore, beta2 bronchiali), ma la selettività non è sempre assoluta e bisogna prestare molta attenzione al loro equilibrio al fine di assicurare la salute del paziente. Allo stesso modo, il trattamento dell'anemia in genere migliora il sintomo della dispnea nel contesto della BPCO.

Spesso la terapia di queste comorbidità può contraddire il trattamento della broncopneumopatia.

Evoluzione e complicanze della BPCO

Ci sono delle condizioni che possono sporadicamente associarsi alla malattia aggravandone il quadro, per esempio infezioni alle vie respiratorie, che portano a frequenti riacutizzazioni della BPCO, dovute principalmente alla riduzione dei meccanismi di difesa dell'apparato respiratorio (abbiamo già citato l'alterato trasporto muco ciliare). Questo espone il paziente a un maggior rischio di contrarre infezione e di riacutizzare il proprio quadro di BPCO, che porta frequentemente ad ospedalizzazione.

Un'altra condizione che aggrava la BPCO è lo pneumotorace, che in questo caso definiamo spontaneo (si verifica improvvisamente senza la presenza di una causa scatenante) e secondario (poiché pre-esiste una malattia polmonare) e generalmente è secondario ad un enfisema bollosa: lo scoppio della "bolla" parenchimatosa determina l'entrata di aria nel torace e il collasso del polmone. In generale nel soggetto giovane lo pneumotorace è fastidioso ma ha buona prognosi ed è

facilmente risolvibile; lo stesso non si può dire nell'anziano già affetto da pneumopatia, con un'importante decurtazione della funzionalità respiratoria, il quale può andare in contro a insufficienza respiratoria acuta.

Un'altra condizione aggravante la BPCO è la neoplasia del polmone, per la quale il rischio totale è dato dalla sommatoria del fattore di rischio maggiore, che è sempre l'abitudine al fumo, e la presenza di BPCO stessa, che costituisce di per sé un ulteriore fattore di rischio allo sviluppo di questo tumore.

Anche la perdita di peso è associata in maniera complessa alla BPCO, non si conosce il nesso che le lega.

L'**insufficienza respiratoria** è la complicazione più grave della BPCO: la distinguiamo in acuta, se legata ad un evento scatenante; cronica, se stabile; insufficienza respiratoria cronica stabile che viene ri-acutizzata.

Riacutizzazioni

L'eziopatogenesi della riacutizzazione è prevalentemente rappresentato da un evento infettivo batterico (ci possono essere altre cause ma sono quantitativamente minoritarie) : i batteri che più si rendono responsabili di queste riacutizzazioni sono lo *Streptococcus pneumoniae* (10% dei casi), la *Moraxella catarrhalis* (15%), *Haemophilus influenzae* (40%) e un quarto gruppo di batteri che coprono il 10% dei casi rimanenti meno frequenti costituito da *Staphilococcus aureus*, *Pseudomonas*, vari Gram negativi e alcuni batteri intracellulari quali *Mycoplasma pneumoniae* e *Clamydia*.

L'evento infettivo riacutizzante può anche essere di genesi virale, prevalentemente ad opera dei virus parainfluenzali, dei Rhinovirus, virus respiratoria sinciziale e coronavirus.

L'epidemiologia del tipo di germe cambia in rapporto con la gravità dell'ostruzione bronchiale. Nei pazienti con maggior grado di bronco ostruzione tendono a prevalere i gram negativi ed in particolare lo *Pseudomonas*; nei pazienti con minor grado di bronco ostruzione predomiano *Moraxella* e *Pneumococco* mentre l'*Haemophilus* si trova in una posizione intermedia.

Lezione di Pneumologia del 19/3/2014 (1)

Sbobinatore: Viesi Alessandro. Revisore: Nalin Francesca.

Argomento: ASMA BRONCHIALE.

Professore: .

Pneumologia 19.02.2014

Sbobinatore: Alessandro Viesi

Revisore: Francesca Nalin

L' ASMA BRONCHIALE

In base all'anamnesi si riesce ad orientarsi abbastanza bene.

Pz con TOSSE non produttiva con senso di oppressione al torace. Devo indagare sulle caratteristiche della tosse: se compare di giorno, di notte, se legata ad profumi, al freddo,.. Chiedere se c'è familiarità per allergia o a farmaci. Il pz asmatico ha una rinite che puo' essere stagionale. Indago se c'è una cefalea frontale, se avverte reflusso gastro-esofageo (questa tosse è prevalentemente notturna). Tutte domande che si devono fare al pz. La tosse è un sintomo che va indagato.

Patologie più frequenti della tosse : rinosinusite, reflusso gastro-esofageo.

C'è un corredo di sintomi però correlati all'asma come fiato corto, respiro col fischiotto.

Se un adulto riferisce di avere avuto asma da bambino NON guarisce perché rimane una reattività bronchiale anche se dopo l'adolescenza tende a remissione. Questa è la forma più comune dell'allergia.

Ma ci sono pz che non hanno nell'anamnesi una forma di allergia. Esempio ci sono donne che dopo la menopausa per un riassetto ormonale (magari c'era una reattività bronchiale che però non si era espressa) possono mostrare i sintomi e le caratteristiche dell'asma.

La maggior parte di questa sintomatologia che potremo definire come asma bronchiale è prevalentemente di natura allergica o ESTRINSECA ma anche non allergica (o perlomeno non è noto l'allergene scatenante) e quindi INTRINSECA o non allergica.

La persona va visitata: si sente il torace anteriormente e posteriormente e potremo sentire un murmure vescicolare conservato, oppure potremo sentire dei rumori secchi o sibili che possono essere organizzati, diffusi, lievi, moderati, intensi spesso sono diffusi. Però possiamo trovare dei pz con torace negativo.

Importante per noi pneumologi è vedere se passa aria dalle narici chiudendo le narici alternativamente e tirar su e poi premere nei punti sinusali, il frontale e il mascellare, e se c'è sinusite il pz avverte dolore.

La sinusite può dare tosse perché è un processo infiammatorio con gocciolamento retronasale che va ad irritare i bronchi e provoca tosse. Quindi la tosse può nascere anche dalle patologie delle alte vie.

Poi facciamo l'esame funzionale: la **SPIROMETRIA**, misuriamo i volumi e i flussi che una persona mobilizza. Il pz respira con un boccaglio chiudendo il naso (per non perdere l'aria dal naso) e chiudendo bene le labbra sul boccaglio; poi esegue atti respiratori a volume corrente. Infine il pz espande più che può il torace e butta fuori più lentamente ma più a fondo l'aria e a questo punto

misuriamo i volumi. C'è il volume corrente, il volume residuo, la capacità residua, la capacità polmonare totale. Dopo di che la persona riprende a respirare normalmente e quando si riempie butta fuori più forte che può. E qui si misurano i FLUSSI. In genere il parametro che troviamo nell'asma è di tipo ostruttivo..... perché? Perché nell'asma bronchiale i bronchi hanno una parete di tessuto muscolare liscio che tende a contrarsi e il lume si restringe. La resistenza che l'aria incontra nel passare attraverso il tubo del bronco è inversamente proporzionale alla quarta potenza del raggio. Per cui basta che il raggio cali di poco che la resistenza aumenta di molto. Allora quello che è il parametro che vi ho anticipato, che è l'FV1 sull'FV5 ed è l'**INDICE DI OSTRUZIONE**. Normalmente noi dovremo esalare l'88-89% dell'aria che abbiamo respirato nel primo secondo, quando non riusciamo a fare questo è perché il raggio si è ridotto e l'aria incontra resistenza, quindi il flusso è più basso e noi non esaliamo l'88% ma meno. Significa che c'è ostruzione. Il primo parametro che si va a guardare è questo.

Se questo parametro è ridotto c'è ostruzione, anche se nelle prime fasi il pz può non essere ostruito. Questo parametro ci dice se c'è ostruzione (è SI o NO). Poi quanto è ostruito? Per sapere quanto è ostruito guardare l'FEV1 che varia a seconda dell'età, se maschio o femmina se alto o basso ecc. (cioè ha un suo valore teorico). Ad esempio, una persona può soffiare di più rispetto al suo teorico se è uno sportivo ecc. Se pz risulta ostruito dà un broncodilatatore, i farmaci per queste patologie sono.....(slide)- La modalità per assumere farmaci per problemi bronchiale sono erogatori per via inalatoria che è la più diffusa e antica. Poi sono usciti farmaci preparati in polvere secca. I broncodilatatori contengono particelle sospese in un propellente (fluorocarburi), hanno un boccaglio e vanno agitati prima dell'uso, poi il pz inala 4 spruzzi. Sto parlando di un broncodilatatore beta 2 agonista. Tutti gli asmatici lo usano perché è un farmaco salvavita.

Quindi durante la visita il pz inala il farmaco. Dopo un quarto d'ora ripete la spirometria perché la farmacodinamica di quel farmaco una volta inalato permette di raggiungere il picco della sua funzione broncodilatatrice fra 20- 30 minuti, cioè è un broncodilatatore a rapida insorgenza dell'effetto ma a breve durata di azione. Si ripete la spirometria e quel parametro FEV1 aumenta per esempio da 3,5 l a 4 l, perché il bronco è dilatato, il raggio è aumentato, la resistenza cala. Quando il FEV1 a causa del broncodilatatore supera in partenza la base di 200 ml E il 12% rispetto alla base, la broncodilatazione è significativa. E' chiaro che l'esame ha una sua variabilità, se lo faccio 5 volte ha 5 valori diversi. Però la variabilità sta sotto al 10%. Quando supera il 12% e i 200ml significa che la variazione che ho misurato NON è casuale ma è DOVUTA AL TRATTAMENTO.

Con la raccolta dei sintomi, con l'esame e con la spirometria ho la conferma finale, e posso fare la diagnosi. Questa persona ha l'ASMA BRONCHIALE. Il problema è molto diffuso, in Italia il 5%. Succede con una frequenza più significativa nei giovani che la spirometria sia normale, quindi la curva flusso volume è normale(sta leggendo la slide).

Ho un'altra possibilità che è questa: **TEST DI PROVOCAZIONE BRONCHIALE ASPECIFICO**. Cosa succede? A livello della muscolatura liscia bronchiale abbiamo 2 componenti: una componente adrenergica che broncodilata, e una componente colinergica che tende a broncostringere. In genere nella persona asmatica la COMPONENTE COLINERGICA tende a prevalere, e allora si usa un agente che è la metacolina che è sorella dell'acetilcolina che è un mediatore fisiologico del sistema parasimpatico ma è più maneggevole con un'emivita più lunga. Si fa inalare al pz dosi crescenti di metacolina e si fa la spirometria. Siccome induco una broncoostruzione non posso farlo su persone che sono chiuse. In genere sotto il 60% non si fa. IL pz fa la spirometria il suo FEV1 è di 3,5l, faccio il mio grafico, considero zero la partenza, faccio inalare, (sta spiegando il grafico) prima si inizia sempre con il tampone perché c'è qualcuno che si chiude anche col tampone. Quando lui scende del 20% rispetto alla partenza quindi di 700ml significa che ho un'IPERATTIVITÀ BRONCHIALE ASPECIFICA. Quindi la dose di metacolina

che ho utilizzato corrisponde alla sua reattività bronchiale. E' chiaro che se reagisce alla prima dose è molto reattivo, se non si chiude per niente non ha reattività. Abbiamo diagnosticato l'asma bronchiale ad un primo livello di spirometria con ostruzione e reversibilità oppure ad un secondo livello che presentava spirometria normale ma con un test di provocazione positivo. Quindi di fronte ad una persona con sintomatologia dopo averlo visitato e fatto queste indagini posso dire che il pz ha questo problema e cioè l'asma bronchiale. Ma non ho detto le caratteristiche di questa malattia: è persistente, stagionale, allergica. Si parla di fenotipo cioè di interazione fra la persona e l'ambiente che si traduce in quadro clinico diverso sempre dentro ad una categoria ben definibile, in questo caso l'asma bronchiale, però ad espressione diversa. A volte il pz riferisce che la tosse si accentua quando si va a coricare, a distendersi e in quel caso c'è la responsabilità di un reflusso gastro-esofageo. In questo caso si fa la PHmetria per vedere se c'è acidità.

Ci sono altri tipi di indagini meno frequenti; ci sono dei **misuratori di picco di flusso** (una volta meccanici) e il picco che si crea nel grafico è detto PEF: quando io inspiro, il flusso raggiunge rapidamente il suo apice (fa un picco) e poi cala e il flusso si azzerava, questo è un dato molto variabile perché dipende da quanto uno si impegna. E se uno non si impegna invece di un picco fa un "panettone". La spirometria ha degli standard di qualità e deve avere un picco. In genere si fanno tre prove. L'andamento del picco di flusso è circadiano ed è un po' più basso il mattino (perché durante la notte ci sono dei mediatori rilasciati che tendono a costringere fisiologicamente il bronco) e un po' più alto la sera. Quindi un modo più corretto è quello di monitorare il pz per 4 settimane, misurando il mattino e la sera il picco di flusso ed è importante perché il pz quando viene in laboratorio può non avere i sintomi che riferisce. Allora misurando a domicilio questo andamento per più giorni ci permette di acquisire i fattori reali di rischio di contatto del pz che gli scatenano i sintomi. Per esempio nel Veneto orientale era diffuso il diisocianato di toluene (TDI, contenuto nelle vernici usate per i mobili) che induce asma; però se il pz viene alla visita e magari non vernicia da 3 giorni il test alla spirometria mi risulta normale ma se gli do il picco di flusso da misurare per 4 settimane vedo che sabato e domenica va bene ma durante la settimana peggiora. L'asmatico ha una grande variabilità al picco di flusso. Al mattino, per esempio, cala per il fenomeno MORNING DEEP e la differenza sera-mattino è importante. Quindi questo strumento aveva una sua utilità ma ora purtroppo si usa di meno.

Adesso entriamo nei meccanismi profondi. L'asma è una patologia eterogenea perché ho pz con stessi sintomi scatenati però diversamente. Ma la caratteristica comune è la componente **INFIAMMATORIA DELLE VIE AEREE**, cioè i bronchi. I bronchi hanno un epitelio, una muscolatura liscia, delle ghiandole, una membrana basale.

Quando ho un'inflammatione, questa richiama liquidi che vanno dove c'è spazio e quindi nel lume bronchiale. Quindi accanto alla contrazione della componente muscolare liscia che riduce il vaso del bronco (**BRONCOSTRIZIONE**), ho anche una **BRONCOOSTRUZIONE** causata da parte corpuscolata e liquida infiammatoria con il risultato netto di un lume ridotto.

Quindi per la terapia userò farmaci antiinfiammatori e farmaci broncodilatatori. Questa situazione porta, però, già dalle prime fasi, a un **RIMODELLAMENTO** della struttura del bronco:

1) la muscolatura diventa ipertrofica e nei casi gravi si ricorre alla termoplastica, dove il chirurgo riduce questa componente bruciando la muscolatura liscia.

2) la membrana basale viene infiltrata e si ispessisce. Le cellule coinvolte sono gli **EOSINOFILI** (al contrario della BPCO dove il danno è dato dai neutrofili).

Inizialmente si pensava che il problema dell'asma fossero le prime vie aeree, ma in realtà studiando le biopsie si è scoperto che sono coinvolte in parte anche le piccole vie aeree. Poi dipende anche dalla ricerca delle aziende farmaceutiche. Per esempio una ha messo in commercio uno spray contenente particelle più piccole (2 micron) che quindi raggiungevano meglio le vie aeree piccole. I risultati erano migliori rispetto all'uso degli altri spray, e sono stati confermati dalla biopsia anche se il risultato resta comunque modesto.

L'interazione allergene-epitelio bronchiale provoca i sintomi; le infezioni virali (Rhinovirus) sono un'importante causa di riacutizzazione dell'asma con tosse, ostruzione bronchiale, fiato corto e quindi è importante per tutti gli asmatici fare il vaccino antiinfluenzale.

Ritorniamo alla **metacolina**: quando inspiriamo, la muscolatura della gabbia toracica vince la resistenza elastica del polmone e noi espandiamo il polmone, che poi si ritrae. In genere l'infiammazione bronchiale va a incidere anche sulle "molle", cioè sulla struttura elastica del polmone e se c'è un'infiammazione che danneggia queste "molle" (la molla si stira, ma contemporaneamente funge anche da freno perché non posso chiuderla di più della sua fase stabile) il bronco può chiudersi; chiusura che in un pz senza asma non avviene neanche a dosi massimali di metacolina proprio grazie a queste "molle" che si oppongono e che rappresentano un sistema di protezione del nostro sistema respiratorio. Questo spiega le morti per asma che danneggia irreversibilmente le "molle" con conseguente restringimento eccessivo del lume bronchiale. Normalmente anche i pz in terapia, o comunque nelle prime fasi dell'asma, anche con un aumento della metacolina non vanno oltre un certa chiusura del bronco.

Accanto agli eosinofili sono rilevanti anche i **MASTOCITI**, che alimentano l'infiammazione con fattori chemotattici e citochine (istamina, prostaglandine, leucotrieni), fino a portare al rimodellamento.

Se con la spirometria sia il test della reversibilità sia il test di provocazione bronchiale aspecifico risultano negativi, si parla di **BRONCHITE EOSINOFILA** (sono pochi). Risponde ai corticosteroidi per via inalatoria come l'asmatico e quindi si fa diagnosi di **BRONCHITE EOSINOFILA O ASMA CLINICA**. Utile può essere un altro test che induce l'espettorato e nel quale si ricercano poi gli eosinofili, oppure si possono fare esami con l'immunoistochimica cercando i mediatori degli eosinofili.

In genere l'asmatico inizialmente è completamente reversibile; con l'andar del tempo può diventare significativamente reversibile ma non completo (misura FEV1 prima e dopo salbutamolo..se FEV1 aumenta 200 ml e 12% diagnosi asma).

Spesso i soggetti con asma e poliposi nasale hanno anche "intolleranza" all'aspirina (tipica triade) e quindi è importante chiederlo. Così come è fondamentale respirare dal naso che ha la funzione di umidificare, riscaldare e filtrare aria che altrimenti irrita i bronchi. Quindi non sottovalutate la rinite.

Altri test utilizzati sono i volumi polmonari statici (**pletismografo**), **diffusione a livello capillare** per capire se c'è una compromissione a livello alveolare, l'**espettorato** indotto per caratterizzare l'infiammazione.

Soprattutto per le persone anziane è importante la diagnosi differenziale con BPCO. Però anche l'asmatico fuma purtroppo (15% degli asmatici), con conseguenze come un'ostruzione fissa, tosse produttiva non più stizzosa e secca, e quindi hanno un overlap **ASMA e BPCO**.

Comunque è importante distinguere le due forme per la diversa terapia:

- Asma = Corticosteroide
- BPCO = Broncodilatatore

Se ad un asmatico do un broncodilatatore ho dei problemi importanti, perché devo curare l'infiammazione che provoca rimodellamento.

Per la BPCO è il broncodilatatore non che broncodilata, ma che svuota il polmone e gli spazi aerei aumentati. L'equilibrio tra espansione della gabbia toracica e retrazione polmonare è caratterizzata da assenza di flusso, ma se quest'equilibrio è raggiunto quando ho ancora dell'aria negli alveoli per rottura delle pareti alveolari (bolle enfisema), il lavoro respiratorio è faticoso; il pz con BPCO ha i volumi respiratori aumentati, un iperinflazione polmonare e fa più fatica a respirare.

Le comorbidità dell'asma sono:

-obesità

-fumo

-poliposi nasale

-rinosinusite cronica

-reflusso gastro esofageo

-apnee notturne

-depressione

-disfunzione delle corde vocali

Occorre STADIARE la malattia per poter instaurare la terapia in base ai sintomi e al FEV1 .

- STEP 1: l'**asma** è **intermittente** (stagionale, periodica), meno di una volta la settimana e i sintomi notturni sono rari, spesso coincide con l'esposizione a pollini (FEV1 >80% PEF<20%)
- STEP 2: **asma lieve persistente**, sintomi maggiori più di una volta la settimana e comparsa di sintomi notturni (FEV>80% PEF fra il 20-30%)
- STEP 3: **asma moderata** , gli attacchi limitano l'attività fisica (FEV fra il 60-80% PEF <30%)
- STEP 4: **asma grave**, attacchi continui (FEV<60% PEF >30%)

L'obiettivo della terapia è porre l'asma sotto controllo. Posso avere un'asma di stadio IV sotto buon controllo come un asma di stadio I senza controllo e quindi potenzialmente più grave.

Quindi si devono azzerare i sintomi: evitare riacutizzazioni, ridurre il broncodilatatore, non avere riduzione dell'attività fisica (ci sono esempi di atleti asmatici, come Cipollini e Di Centa).

I farmaci consentono anche di arrestare il rimodellamento e quindi ridurre il rischio futuro di attacchi.

Tempo per ottenere il controllo:

- 1) **SINTOMI** : in qualche giorno scompaiono con l'assunzione del farmaco
- 2) **FEV1** : si normalizza in qualche settimana
- 3) **PEF mattino**: qualche mese
- 4) **indipendenza da salbutamolo** : più di qualche mese
- 5) **IPERATTIVITA'**: non si può normalizzare , ma posso arrivare al massimo ad un plateau nel corso degli anni.

Sarebbe bene che un asmatico non fumasse, anche perché i corticosteroidi sono meno efficaci negli asmatici fumatori .

Infine i FARMACI per il controllo dell'asma:

1) **Corticosteroidi inalatori** (come deltacortene), dose in microgrammi; l'unico effetto collaterale è la raucedine (basta sciacquarsi la bocca) e la candidosi orale. Per avere effetti collaterali importanti come l'osteoporosi bisogna assumerne dosi massicce.

2) Se pz continua ad avere tosse, posso raddoppiare dose corticosteroide oppure aggiungere un **broncodilatatore** a lunga durata d azione

Il salbutamolo rimane un farmaco salva vita a rapido effetto ma dura poco, mentre altri farmaci hanno effetto meno rapido ma con durata di 12 ore, e quindi si prendono al mattino e alla sera.

Adesso ci sono anche gli ultra beta 2 agonisti che durano 24 ore.

3) Terza opzione è aggiungere **antagonisti dei recettori dei leucotrieni** ,ma i mediatori infiammatori sono tanti e quindi non è completamente risolutivo.

La maggior parte dei successi terapeutici è raggiunta con la seconda opzione: cioè aggiungere broncodilatatore.

In casi selezionati posso usare: OMALIZUMAB (anti Ige), CROMONE.

Lezione di Pneumologia del 26/3/2014 (1)

Sbobinatore: Guerrato Veronica. Revisore: Anesi Selena.

Argomento: Insufficienza respiratoria.

Professore: .

Lezione Pneumologia 26/03/2014

Sbobinatore: Veronica Guerrato

Revisore: Anesi Selena

Argomento: Insufficienza respiratoria

Abbreviazioni

PaO₂ o PaCO₂ = pressione parziale di ossigeno o anidride carbonica

Hb = emoglobina

IR = insufficienza respiratoria

L'IR è una condizione la cui causa è il difetto o l'incapacità dell'apparato respiratorio di garantire uno scambio adeguato di gas tra aria ambiente e sangue (definizione qualitativa).

Si parla dell'apparato respiratorio nel suo insieme, non solo del polmone.

Definizione laboratoristica [*quantitativa ndr*]: condizione in cui PaO₂ < 60 mmHg oppure condizione che può essere associata o meno a PaCO₂ superiore alle condizioni di normalità (si parla sempre di concentrazioni di gas nel sangue arterioso).

Vecchia definizione fine anni '70: IR = tutto ciò che comporta una riduzione della respirazione tissutale.

Con questa definizione non si può passare, come nel caso delle due definizioni precedenti, dal dato qualitativo a quello quantitativo, perché in questo caso non c'è nessun tipo di test in grado, al letto del paziente, di valutare un deficit della respirazione tissutale.

Per motivi pratici è dunque preferita la prima definizione, che si fonda quasi esclusivamente sul concetto dello scambio di gas, perché esprime una condizione strettamente definita da parametri di laboratorio.

A un clinico però non interessa quanto scambia l'apparato, ma piuttosto quanto sangue arriva alla periferia, quindi concettualmente sarebbe preferibile la seconda definizione, che però non è sorretta da un dato di laboratorio [*quindi non applicabile in clinica ndr*].

Come mai è stato scelto 60mmHg come valore limite? Non era più semplice dire che l'IR è una condizione nella quale esiste un'alterazione dello scambio di gas che prevede una riduzione della pO_2 e una variazione della pCO_2 al di sopra dei valori normali (ovvero alterazione gas arteriosi = insufficienza) ?

Perché noi non stiamo dicendo che esiste un'alterazione dello scambio gassoso ma che esiste una condizione di insufficienza, di inadeguatezza, dello scambio gassoso rispetto al fatto che arrivi un'adeguata quantità di gas, di ossigeno, alla periferia.

Se noi guardiamo la curva di dissociazione dell'ossigeno alla periferia (ascissa PaO_2 , ordinata saturazione Hb) la morfologia della curva è a S italiana. Quella che interessa a noi è quella porzione della curva (flesso), che da ripida tende a diventare piuttosto piatta, ciò avviene alla PaO_2 di circa 60mmHg o ad una saturazione dell'Hb di circa 90%.

Al di sopra di questo flesso la saturazione dell' Hb è sempre discreta, sempre superiore a 90%, e siccome sappiamo che in periferia l'ossigeno è veicolato quasi esclusivamente attraverso l'Hb, possiamo dire che in questa porzione (parte del grafico al di sopra del flesso) arriva una quantità di ossigeno sufficiente. Può esserci anche un'alterazione dello scambio dei gas, ma non tale da produrre IR.

Se invece ci troviamo nella porzione della curva al di sotto del flesso, vediamo come piccole variazioni della PaO_2 corrispondono a rapide riduzioni della saturazione arteriosa di O_2 , quindi l'Hb è scarsamente, non sufficientemente, saturata: quindi alla periferia giunge una quota non sufficiente di ossigeno, ci troviamo dunque in una condizione di IR.

È diverso dunque parlare di alterato scambio di gas o di insufficiente, inadeguato, scambio di gas.

L'IR è caratterizzata da $PaO_2 < 60$ mmHg, l'alterazione invece potrebbe avere PaO_2 a circa 70mmHg e mantenere una SaO_2 di circa 94% [*ovvero un'alterazione dello scambio dei gas non determina automaticamente una condizione d'insufficienza respiratoria ndr*].

È chiaro che in questa maniera noi facciamo una semplificazione. Sappiamo infatti che la curva non è ferma ma si sposta quindi parlare di cut-off a 60mmHg o 90% è una supersemplificazione ma un vero cut-off non c'è.

Valori di normalità dei due gas principali del sangue (CO₂ e O₂)

La PaCO₂ presenta un intervallo di normalità compreso tra 35 e 45 mmHg, che va bene per tutte le età.

Non è così invece per la PaO₂, poiché la PaO₂ del sangue periferico arterioso è inversamente proporzionale all'età secondo quest'equazione : $100 - (0,3 \times \text{età})$

Es per noi ventiduenni il valore normale di PaO₂ è circa 94-95mmHg (la normalità non è mai un valore standard ma un intervallo di confidenza, perché c'è una certa variabilità).

Es un soggetto di 50 anni ha un valore normale di circa 85 mmHg.

Quindi l'intervallo fisso per PaO₂ mostrato in alcune emogas analisi è sbagliato!

Es soggetto di 60 anni con BPCO, PaO₂ 65 mmHg e PaCO₂ 40mmHg

Lo scambio gas è normale? E' una condizione di IR?

Il valore normale per quell'età è $100 - (0,3 \times 60) = 82$ mmHg, quindi il soggetto presenta un valore di pO₂ basso per la sua età ma non inferiore ai 60mmHg che abbiamo fissato arbitrariamente come punto indicativo di un'IR, ovvero il punto per il quale noi pensiamo che l'ossigeno che arriva in periferia non sia sufficiente. Quindi c'è un'alterazione dello scambio ma non un'insufficienza.

La nostra definizione di IR si fonda sul concetto dello scambio di gas, anche se noi clinicamente, pur accettando questa definizione, dovremmo cercare di capire quanto sangue arriva in periferia, che è quello che ci interessa di più, però per ora non siamo in grado di misurare la respirazione periferica.

Il contenuto di O₂ nel sangue arterioso è costituito da due parti:

- 1) La quota legata all'Hb
- 2) La quota disciolta

1g Hb lega 1,3 ml O₂ mentre la quota disciolta è data dal coefficiente di solubilità dell'O₂ (=0,003) x pO₂

Formula: CaO₂ ml/100 ml (o vol%) = [1,3 x Hb(g/dl) x SaO₂(%)] + [0,003 x PaO₂(mmHg)]

Praticamente tutto l'O₂ è legato all'Hb, quindi gli atleti che vogliono migliorare la loro prestazione, difficilmente riescono ad aumentare la quota disciolta, è molto più facile aumentare l'Hb e quindi la quota di O₂ che viene trasportata alla periferia.

Quindi quando noi giudichiamo un paziente, tenendo presente la I definizione, dobbiamo considerare anche il suo livello di Hb, perché anche se ha un buono scambio di gas, se ha poca Hb arriva poco O₂ in periferia.

Un'altra cosa di cui bisogna tenere conto è il trasporto alla periferia, infatti l'Hb e il sangue in periferia non ci vanno da soli, ce ne va una quota in rapporto alla gittata cardiaca; tale quota non posso misurarla al letto del paziente ma posso approssimarla clinicamente in base ad alcuni parametri anche di tipo semeiologico.

Quindi bisogna valutare anche la concentrazione di Hb nel sangue arterioso e la gittata cardiaca.

Quali sono i meccanismi alla base delle alterazioni dello scambio di gas?

- 1) Ipoventilazione alveolare: una condizione in cui l'alveolo è poco ventilato ma normalmente perfuso;
- 2) Shunt destro- sinistro: alveolo normalmente ventilato e normalmente perfuso, ma una quota di sangue salta completamente la zona di scambio;
- 3) Alterazione, o ineguaglianza, del rapporto V/Q: ci sono alcune aree in cui la ventilazione è maggiore della perfusione e altre in cui, viceversa, la ventilazione è minore della perfusione. È un concetto di relazione, non si parla di aree prive di ventilazione o di perfusione, ma di ineguaglianza del rapporto.
- 4) Alterazione della diffusione: condizione che non produce un'alterazione della PaO₂ a riposo ma entra in gioco solamente in condizioni di esercizio fisico, in cui l'alveolo è normalmente ventilato e normalmente perfuso, ma si ritiene che vi sia un aumentato spessore della membrana alveolo-capillare che impedisce la diffusione dei gas. A riposo vi sono meccanismi per cui quest'alterazione non riesce ad alterare lo scambio di gas, che però è efficace durante l'esercizio fisico.

1) Solamente l'ipoventilazione alveolare produce una riduzione della PaO₂ da un lato e un aumento della PaCO₂ dall'altro!

Quindi se aumenta la PaCO₂ significa che il soggetto ipoventila, perché in tutte le altre condizioni la PCO₂ rimane inalterata o addirittura si riduce. Il motivo è la diversa curva di dissociazione della CO₂ rispetto alla curva di dissociazione dell'O₂: la prima ha morfologia piuttosto lineare, la seconda ha morfologia piatta nelle zone alte.

2) Lo shunt produce solo una riduzione della PaO₂.

3) Alterazioni del V/Q producono una riduzione della PaO₂ e, in alcune condizioni, non sempre, anche una riduzione della PaCO₂ (parliamo di concentrazioni rilevabili nel sangue sistemico tramite un prelievo, non delle concentrazioni a livello di capillari reflui provenienti dalle zone alterate).

In condizioni di alterato V/Q, dunque, si determina una riduzione della PaO₂ e un aumento della PaCO₂ nel capillare refluo proveniente dalla zona alterata. Però un aumento della PaCO₂ produce un aumento della ventilazione [*attraverso la stimolazione dei chemiocettori centrali ndr*], non necessariamente percepibile clinicamente, e ciò fa sì che negli alveoli "sani" vi sia un aumento della PaO₂ e una riduzione della PaCO₂ (la zona "buona" è iperventilata). Quando arriva il sangue però la zona buona non riesce a caricare più di un certo livello di O₂ (circa 98% in condizioni ottimali), mentre la curva della CO₂ è diversa [*lineare ndr*], ciò significa che se il sangue arriva in un alveolo in cui la PaCO₂ è 0, praticamente tutta la CO₂ viene scaricata.

Per cui per la CO₂, non sempre, può esistere un meccanismo di supercompenso, per cui all'emogas analisi possiamo trovare una PaO₂ bassa (aree buone non sono riuscite a compensare) con una PaCO₂ normale o addirittura bassa (c'è stata ipercompensazione).

Il riscontro di PaO₂ bassa e PaCO₂ bassa, dunque, NON è assolutamente dovuto alla maggiore diffusibilità della CO₂ rispetto all'O₂, che non spiega la riduzione della PaCO₂.

Qualche esempio di alterazione del rapporto V/Q:

- Ostruzione bronchiale: la ventilazione si riduce mentre la perfusione rimane normale es BPCO;
- ostruzione o stenosi di un capillare: la perfusione si riduce mentre la ventilazione rimane normale es. embolia polmonare.

In entrambe le condizioni c'è un alterato rapporto V/Q.

SHUNT

Esiste lo shunt VERO, in cui l'alveolo è normalmente perfuso e normalmente ventilato ma c'è una quota sanguigna o un capillare che salta completamente la zona di scambio.

Esiste poi l'EFFETTO SHUNT in cui l'alveolo è ripieno di liquido, come può avvenire nell'edema polmonare acuto o nella polmonite, e il sangue continua a passare [*ma non carica ossigeno ndr*], quindi è come se shuntasse la zona di scambio.

Shunt intrapolmonari:

- fistole artero-venose (rare) à shunt vero
- settori polmonari non ventilati ma perfusi (es lobo polmonare in fase di consolidamento polmonitico o edema polmonare) à effetto shunt
- ARDS (sindrome da stress respiratorio acuto in cui si verifica edema polmonare non cardiogeno) à effetto shunt

Shunt extrapolmonari:

in questo caso se shunt esiste non dovrebbe venire classificato necessariamente in IR

- difetti setto interatriale
- difetti setto interventricolare

Si tratta di shunt che evidentemente portano del sangue non ossigenato a porzione sinistra cuore facendogli completamente saltare circolo polmonare. Sono degli shunt destra-sinistra.

I meccanismi alla base delle alterazioni dello scambio di gas sono 3:

- 1) ipoventilazione alveolare: soltanto questa condizione, assieme all'ipossiemia, conduce all'ipercapnia
- 2) shunt artero-venoso
- 3) ineguaglianza V/Q
- (4) alterazione della diffusione dei gas

$$PaCO_2 = K \times VCO_2/VA$$

(parliamo sempre della CO₂ presente nel sangue arterioso non della PaCO₂ alveolare o presente all'interno del capillare refluo polmonare, ma della PaCO₂ ottenuta dal dato emogasanalitico)

Il dato clinicamente importante è il rapporto esistente tra la produzione di CO₂ e la ventilazione alveolare (VCO₂/V_A), il tutto moltiplicato per una costante (K).

La PaCO₂ rilevabile con l'emogas analisi è direttamente proporzionale alla produzione di CO₂ e inversamente proporzionale alla ventilazione alveolare, il tutto secondo una costante.

Si può semplificare la seconda parte dell'equazione

V_A = ventilazione globale (= volume corrente x frequenza) – ventilazione spazio morto

quindi

$$PaCO_2 = VCO_2 / [(V_t \times f) - VD]$$

Quindi secondo quest'equazione la CO₂ nel sangue arterioso che noi preleviamo dal paziente può aumentare in ragione di:

- 1) riduzione della ventilazione
- 2) aumento VCO₂ (produzione)
- 3) aumento VD

In realtà la PaCO₂ nel sangue arterioso cresce SOLO in ragione di una riduzione della ventilazione. Infatti:

- se aumenta la produzione di CO₂, ad esempio quando facciamo una corsa, ci prendiamo più ossigeno ma il nostro muscolo produce più anidride carbonica, però se a fine corsa facciamo un'emogas analisi la PaCO₂ sarà sempre normale, perché iperventiliamo. Il riscontro di un aumento della PaCO₂ significherebbe un'incapacità di ipoventilare e dunque si tratterebbe di un problema di ventilazione oppure ci vorrebbe un aumento terribile della produzione di CO₂;
- la stessa cosa si verifica nell'aumento di ventilazione dello spazio morto es quando ci si mette una maschera da sub aumenta lo spazio morto, e bisogna iperventilare [*per mantenere normali livelli di PaCO₂ e PaO₂ ndr*]. Se si fa un prelievo durante immersione la PaCO₂ sarà normale, ciò significa che l'iperventilazione compensa l'aumento di spazio morto. Il rilievo di PaCO₂ aumentata fa pensare che sia avvenuta o l'aggiunta di uno spazio morto drammaticamente grande o che lo spazio morto non riesce ad essere compensato da una sufficiente ventilazione.

Alla fine è sempre un problema di ridotta ventilazione.

Aumento PaCO₂ = ipoventilazione

Questo è un concetto importante sia dal punto di vista diagnostico che terapeutico, infatti, se ho PaO₂ ridotto, do ossigeno, mentre se ho PaCO₂ elevata l'unico metodo che posso usare è quello di ventilare il paziente.

Ci deve essere un meccanismo acuto o cronico alla base dell'ipoventilazione.

Se invece trovo una riduzione della PaO₂ in assenza di variazioni PaCO₂, significa che il problema non è ventilare, non è della pompa che ventila, ma dello scambiatore e si tratta o di un alterato rapporto V/Q o di uno shunt.

Ovviamente speriamo che ci sia un'unica condizione che produce l'alterazione dello scambio di gas (solo lo shunt o solo alter V/Q o solo ipoventilazione) però ci sono condizioni in cui possono essere operanti diversi meccanismi. Come si distingue un'ipoventilazione pure da un'ipoventilazione associata ad un altro meccanismo di alterazione dello scambio gassoso, ad esempio un'alterazione V/Q?

- ipoventilazione pura: tra sangue e alveolo c'è un "salto" normale, ovvero la differenza alveolo-arteriosa di O₂ è normale;

Tra sangue e alveolo c'è un piccolo salto dovuto alla lieve ineguaglianza V/Q che si verifica fisiologicamente nel polmone tra apice e basi ed al fatto che può esserci normalmente una piccola quota di shunt artero-venosi. Tutto ciò fa sì che misurando la PaO₂ entro il capillare e entro l'alveolo vi sia una piccola differenza, un piccolo salto, in un soggetto normale.

In un'ipoventilazione il problema principale è legato al mantice toraco-diaframmatico, viceversa le alter V/Q e gli shunt sono legate ad un malfunzionamento parziale dello scambiatore.

- Ipoventilazione associata ad un'alterazione dello scambiatore: differenza alveolo-arteriosa di O₂ aumentata

La differenza alveolo-arteriosa di O₂ si può ottenere dall'emogas analisi attraverso questa equazione:

$$A-aO_2 = [(PB - 47) \times 21 - (PaCO_2/0,8)] - PaO_2$$

PB = pressione barometrica, misurata quel giorno

47 = PB vapore acqueo

21 = concentrazione O₂ nella miscela inalata ovvero aria ambiente (%)

0,8 = quoziente respiratorio

PaCO₂/0,8 = pressione alveolare CO₂

Pressione alveolare O₂ = (PB - 47) x 21 - (PaCO₂/0,8)

Esempio soggetto di oltre 70 anni con PaO₂ 40 mmHg e PaCO₂ 80 mmHg

Il soggetto ha un'IR, quale/i sono i meccanismi alla base alterazione scambio di gas?

Siccome c'è ipercapnia sicuramente c'è ipoventilazione, c'è anche alterazione dello scambiatore?

A-aO₂ = 10 mmHg che non supera il limite della sua età (33mmHg), dunque il soggetto ha un problema di ipoventilazione pura. Quindi la terapia sarà basata su somministrazione di O₂ seguita da ventilazione.

A-aO₂ aumenta all'aumentare dell'età (aumenta da 5 mmHg a 33mmHg)

Quando un soggetto ha IR ha dei sintomi che dipendono chiaramente da come instaura

Segni e sintomi IPOSSIEMIA

- Cianosi
- Tachicardia (meccanismo riflesso di aumento della frequenza cardiaca)
- Dispnea o polipnea (dovuta a stimolazione dei chemiocettori periferici dall'O₂, al contrario la CO₂ stimola quelli centrali)
- Turbe neurologiche (riduzione dell'attenzione, agitazione, coordinazione, a volte insonnia)

Poi ci sono delle alterazioni secondarie:

- Aumento della pressione polmonare
- Poliglobulia
- Cuore polmonare cronico (il cuore polmonare è un'alterazione delle camere cardiache, dilatazione particolarmente del ventricolo di destra, a seguito di un aumento di pressione nel piccolo circolo; se si dilata anche l'atrio compare la cosiddetta "P polmonare", ovvero un'onda P appuntita più alta di 2 quadratini all'ECG)

Segni e sintomi di IPERCAPNIA (abbastanza simili a quelli dell'ipossiemia)

- Encefalopatia ipercapnica (è caratteristica dell'ipercapnia e difficilmente si verifica in condizioni di ipossiemia, in cui è sufficiente somministrare O₂; è molto più difficile ridurre un aumento di CO₂, nel qual caso la somministrazione di O₂ non serve ma è necessario ventilare il paziente) : dipende dalla velocità di salita della PaCO₂
- Turbe della coscienza (attenzione, orientamento, comprensione, percezione, vigilanza)

- Turbe motorie (tremori, asterixis, mioclono multifocale)
- Stupor
- Coma

Ci sono soggetti che con PaCO₂ 80 mmHg sono completamente lucidi (perché probabilmente è una condizione che dura da molto tempo, quindi è avvenuto un certo adattamento) e altri che con PaCO₂ 70 mmHg sono completamente confusi.

Grafico con in ascissa PaCO₂ e ordinata ventilazione: retta ad ogni aumento della PaCO₂ aumenta la ventilazione in modo proporzionale. Ciò è verificabile con il Test della sensibilità all'ipercapnia: si fa respirare un soggetto in un circuito chiuso, per cui respira la CO₂ che ha emesso, la CO₂ aumenta sempre di più al pari della ventilazione; si va poi a misurare la pendenza della retta ottenuta, che non è altro che la sensibilità alla CO₂ di quel soggetto.

Non c'è un cut-off, dipende molto da velocità con cui si instaura ipercapnia, però si ritiene che circa a 60 mmHg di PaCO₂ la retta non rimanga tale, ma si instauri una condizione inversa di depressione dei centri respiratori.

Quindi fino a circa 60mmHg PaCO₂ più la PaCO₂ sale, più il soggetto iperventila; successivamente c'è un fenomeno opposto, ovvero all'aumentare della PaCO₂ il paziente viene narcotizzato (CARBONARCOSI) a livello dei centri respiratori, per cui abbiamo una riduzione della ventilazione, ma anche a livello corticale, per cui abbiamo alterazioni dello stato di coscienza fino al coma.

Quindi ad un certo punto la ventilazione viene sostenuta solo dalla stimolazione ipossica dei centri periferici (lo stimolo della CO₂ è molto più forte, però poi subentra carbonarcosi)

Es se ad un soggetto con franca ipossiemia e ipercapnia somministrate ossigeno può non succedere nulla, ma se è attiva la carbonarcosi viene rimosso anche lo stimolo periferico all'iperventilazione [*mentre quello centrale dovuto alla CO₂ è venuto a mancare per l'instaurarsi della carbonarcosi ndr*], per cui il soggetto va incontro a ipoventilazione e peggioramento della sua condizione.

Abbiamo visto i meccanismi alla base delle alterazioni degli scambi [*penso intendesse dell'IR ndr*], per quanto riguarda le cause sono difficili da stabilire, perché possono interessare un qualsiasi punto della catena respiratorio, che va produzione stimolo respiratorio da alla ventilazione alveolare, infatti, come abbiamo detto si tratta di un problema dell'apparato respiratorio, che risulta incapace di garantire un adeguato scambio di gas.

Per questo motivo piuttosto che una classificazione basata sulle cause, che sarebbe infinita, si fa una classificazione di altro tipo (*delle IR ndr*):

v PRESENZA A RIPOSO O DA SFORZO

- Latente (presente solo dopo sforzo)
- Manifesta (presente anche a riposo)

v MODALITA' DI INSORGENZA

- IR acuta: senza precedente alterazione sostanziale dello scambio di gas;
- IR cronica: situazione di cronico insufficiente scambio gassoso;
- IR cronica riacutizzata: soggetto presenta un insufficiente scambio gassoso cronicamente, ma in occasione di una riacutizzazione presenta un peggioramento della condizione.

v ALTERAZIONE DEGLI SCAMBI GASSOSI (migliore classificazione)

- Tipo I o parziale o ipossiémica (lung failure): solo la PaO₂ è ridotta, quindi i meccanismi alla base dell'alterazione dello scambio dei gas può essere lo shunt, l'alterato rapporto V/Q o l'alterazione della diffusione (in ogni caso un problema dello scambiatore, ovvero del polmone);
- Tipo II o globale o ipossiémico-ipercapnico (pump failure): il meccanismo operante alla base è per forza l'ipoventilazione alveolare, l'organo all'interno dell'apparato coinvolto è la pompa, ovvero il mantice toraco-diaframmatico.

Quest'ultima classificazione consente in breve tempo di risalire ai meccanismi alla base dell'alterazione dello scambio di gas, e all'organo responsabile.

Lezione di Pneumologia del 2/4/2014 (1)

Sbobbinateur: Lovato Maria. *Revisore:* Paiola Elena.

Argomento: **Insufficienza respiratoria e disturbi respiratori nel sonno.**

Professore: .

LEZIONE PNEUMOLOGIA DEL 2/04/2014

Prof Ferrari

Sbobbinateur: Maria Lovato

Revisore: Elena Paiola

La nostra definizione di **insufficienza respiratoria** si fonda sull'alterazione dello scambio di gas: situazione nella quale il nostro apparato respiratorio non è in grado di garantire un sufficiente adeguato scambio di gas tra l'aria ambiente e il sangue. Definizione quindi prettamente qualitativa.

Quantitativamente, all'esame di laboratorio, la definiamo come una condizione caratterizzata da una pressione parziale di ossigeno inferiore a 60 mmHg, che può essere associata o meno a un aumento dell'anidride carbonica oltre i valori di normalità.

Pur fondandosi sull'alterazione dello scambio di gas, non possiamo dimenticare che, dal punto di vista clinico, quello che ci interessa è quanto ossigeno arriva alla periferia. Allora, dopo aver definito i valori di normalità dell'ossigeno e dell'anidride carbonica, avevamo accennato al discorso del contenuto di ossigeno nel sangue arterioso per ricordare che l'ossigeno è trasportato in periferia

dall'emoglobina e quindi, nella valutazione clinica del soggetto non possiamo non considerare anche questo parametro.

I meccanismi alla base dell'alterazione dello scambio di gas sono tre e mezzo; o tre perché tutto sommato, l'alterazione della diffusione non giustifica l'alterazione dello scambio di gas a riposo.

- Ipoventilazione alveolare;
- shunt;
- alterazione del rapporto ventilazione/perfusione.

Di queste tre condizioni che abbassano la pressione parziale di ossigeno, solo l'ipoventilazione alveolare conduce anche ad un aumento della pressione parziale di anidride carbonica, per motivi che riguardano il trasporto dei gas nel sangue su cui non ci siamo soffermati.

Alla fine sono tre condizioni molto ben individuate. Ovviamente a volte sono in forma pura, altre volte sono in forma sovrapposta, mescolate. Allora avevamo introdotto il concetto di differenza alveolo-arteriosa di O₂: quando l'anidride carbonica è alta sicuramente si tratta di un problema di ipoventilazione:

- Se si tratta di una ipoventilazione pura il salto tra l'alveolo e il sangue è normale;
- Se viceversa c'è anche una malattia dello scambiatore il salto tra l'alveolo e il sangue è alterato: la differenza alveolo-arteriosa è aumentata

Quindi con un esame molto semplice, che facciamo al letto del paziente (meglio farne almeno uno in aria ambiente, senno' dobbiamo correggere il risultato in ragione dell'ossigeno che stiamo somministrando): emogas analisi a riposo in aria ambiente ci permette di diagnosticare l'insufficienza e il meccanismo alla base dell'alterazione dello scambio di gas e se eventualmente sono più di uno cooperanti; dal punto di vista diagnostico e della terapia è tanto semplice, quanto importante.

CLASSIFICAZIONE DELL'INSUFFICIENZA (slide 24)

Si può classificare in base alla modalità di insorgenza in acuta, cronica o cronica riacutizzata.

(Si può anche classificare a seconda della presenza a riposo, detta in questo caso manifesta, o della comparsa dopo sforzo, detta latente. NdR).

Ci eravamo però soffermati sulla classificazione in base all'alterazione degli scambi di gas, dividendola in:

- TIPO 1 o PARZIALE in cui c'è solo ipossiemia e pertanto i meccanismi operanti devono essere o lo shunt o l'alterazione del rapporto ventilazione/perfusione, quindi qualcosa che interessa lo scambiatore cioè il polmone; quindi la possiamo anche chiamare insufficienza del polmone (LUNG FAILURE).
- TIPO 2 o TOTALE: ipossiemia e ipercapnica, in cui il meccanismo operante può essere solo l'ipoventilazione alveolare. E se questo è vero, l'organo all'interno dell'apparato

principalmente, anche se non esclusivamente, coinvolto è la pompa, il mantice, quello che produce la ventilazione.

(Il prof sottolinea di non suddividere le insufficienze respiratorie in ostruttive e restrittive, in quanto sono termini impropri. NdR).

ESEMPIO DELL'INSUFFICIENZA RESPIRATORIA DI TIPO 1 (SOLO IPOSSIEMIA, INSUFFICIENZA DEL POLMONE):

La situazione più tipica è di sicuro quella dell' ARDS (Adult Respiratory Distress Syndrome) detta anche edema polmonare non cardiogeno. È una sindrome, ci sono varie condizioni che possono determinarla, la situazione più classica è quella del grande trauma, tant'è che le prime descrizioni dell'ARDS furono fatte sui campi di battaglia del Vietnam: questi soldati subivano grossi traumi, non necessariamente a livello del torace, venivano rianimati e portati in ospedale; ma nonostante questo trattamento precoce, in terza-quarta giornata alcuni di essi sviluppavano un'insufficienza respiratoria ipossiémica (nelle fasi tardive in realtà a volte compariva anche ipercapnia) legata ad un edema polmonare non cardiogeno.

Le sostanze riassorbite a livello della zona del trauma che provocavano una reazione infiammatoria e formazione di citochine che a livello polmonare determinavano alterazione della membrana alveolare con stravasamento di liquidi, indipendentemente dalla presenza di uno scompenso cardiaco (causa più classica di edema polmonare).

Ma nella ARDS possono entrare in gioco anche molte altre condizioni, per es una pancreatite acuta, una setticemia intestinale, sepsi, la stessa polmonite.... Con meccanismi diversi determina la stessa sindrome e lo stesso quadro con stravasamento di liquido, formazione di membrane ialine a livello dell'alveolo e alterazione degli scambi di gas che riconosce, o nello shunt o nell'alterazione del rapporto V/Q, le cause principali e nel polmone l'organo principalmente coinvolto.

LA BPCO difficilmente dà un'insufficienza del polmone e basta; è vero che produce alterazione della membrana e del rapporto V/Q e alterazione dello scambio di gas, ma solitamente se si associa a un'insufficienza vera e propria con $pO_2 < 60 \text{ mmHg}$ si associa anche a un'insufficienza della pompa. Quindi solo inizialmente può essere un problema di ipossiémia, ma quasi sempre, soprattutto nelle fasi avanzate, si associa anche a ipercapnia.

MALATTIE INTERSTIZIALI che vedremo nelle prossime lezioni, possono sicuramente dare un'insufficienza del polmone.

INSUFFICIENZA DELLA POMPA:

Nell'insufficienza della pompa, come accennavamo, è possibile anche avere più meccanismi operanti nello stesso soggetto.

- insufficienza pura della pompa:

o per es può essere **alterazione della generazione e della conduzione dello stimolo**. Abbiamo detto che il problema è dell'apparato, non del polmone. Quindi possono esserci situazioni in cui c'è una depressione dei centri che producono lo stimolo a respirare. Il caso classico è l'avvelenamento da barbiturici, che però ad oggi si usano relativamente poco; attualmente è molto più facile assistere ad una overdose da oppioidi (sia per uso voluttuario sia come farmaci per il dolore): il soggetto

ventila di meno e si ha un'insufficienza della pompa pura ipossico ipercapnica con differenza alveolo-arteriosa di O₂ normale.

o **Difetti nella conduzione dello stimolo:** le vie nervose che conducono lo stimolo ai muscoli respiratori sono in qualche modo alterate. Possono essere interrotte come nella poliomielite o alterate come in una neurite.

o **Alterazione della forza dei muscoli respiratori** in malattie neuromuscolari (es sclerosi laterale amiotrofica o molte altre). In questo caso manca proprio la forza della pompa che riceve uno stimolo adeguato, condotto in maniera corretta, ma il muscolo non ce la fa.

o **Fatica muscolare:** lo stimolo c'è, viene condotto normalmente, i muscoli teoricamente sarebbero normali, ma ad un certo momento per un eccessivo carico meccanico vanno incontro a fatica. Come ogni altro muscolo, anche il muscolo respiratorio può andare incontro a fatica, un caso è quello della cifoscoliosi.

(Racconta di un pz con questo problema, non fumatore, senza alterazioni polmonari, ma con una gabbia ossea completamente alterata dalla cifoscoliosi, motivo per cui la sua capacità vitale è quasi uguale al suo volume corrente: non riesce ad espandere).

Qualche volta l'irrigidimento della cassa è in ragione dell'età o per un evento scatenante, per es un semplice fatto bronchitico fa sì che le richieste meccaniche di contrazione al muscolo di fronte a un carico aumentato non siano più sopportate. E allora cosa succede? Il muscolo va incontro a fatica, si contrae di meno e quindi produce una ventilazione minore. Questo può succedere acutamente (evento bronchitico in cui c'è un aumento di resistenza delle vie aeree: il muscolo cerca di ventilare di più per mantenere lo scambio di gas normale ma a un certo punto non ce la fa più); o può essere un evento cronico (come il paziente di prima, in cui alla fine c'è un cedimento subacuto, tant'è che a riposo non ha dispnea pur essendo ipossiémico e ipercapnico. Quindi qualche centro di regolazione ha capito che è meglio mantenere una ventilazione minore, piuttosto che cercare di far fronte a un carico che probabilmente non potrebbe essere sostenuto se non per periodi molto brevi). La differenza alveolo arteriosa di O₂ è sostanzialmente normale.

- La situazione in assoluto più frequente è la BPCO in cui la pompa (il diaframma e i muscoli respiratori) è sottoposta a un aumento del carico resistivo perché le vie aeree hanno un calibro minore, ma anche a un aumento del carico elastico perché questi soggetti devono respirare sulla parte alta della curva di volume/pressione, sulla quale per produrre una variazione di 500 cc di volume corrente, devono sviluppare una forza muscolare notevole. Abbiamo visto per es quando in ragione di una riacutizzazione che aumenta le resistenze a livello delle vie aeree, produce un deterioramento dello scambio di gas, un soggetto è costretto a ventilare di più: accelera l'inspirio, ma non riesce ad accelerare l'espriro e va incontro ad un aumento del volume che abbiamo definito iperinflazione dinamica e lo porta sulla parte svantaggiosa della curva. Ovviamente se non riusciamo in tempi molto brevi a levare la causa che comporta ciò, il muscolo non ce la fa più e all'iniziale ipossiémia si aggiunge un'ipercapnia che può raggiungere valori drammaticamente elevati di CO₂.
- *(Nella tabella della slide 25 sono citati anche, quali cause di insufficienza respiratoria mista (pump failure + lung failure) ridotto supporto energetico (come in caso di ridotto flusso sanguigno o riduzione del contenuto di O₂ del sangue arterioso) e riduzione dei depositi energetici (per riduzione dei substrati, malnutrizione, disordini metabolici e stati catabolici)).*

ESEMPIO: Siamo in PS e arriva un paziente in barella. Il soccorritore dice che probabilmente è un'insufficienza respiratoria. Guardiamo l'EGA del paziente (che è Giacomo Leopardi -.“):

- pH 7,21
- pCO₂ 82 mmHg
- pO₂ 36 mmHg

L'infermiere ci chiede la diagnosi e cosa fare.

Diagnosi: il meccanismo alla base dell'insufficienza è l'ipoventilazione.

Ha un problema anche dello scambiatore? Dobbiamo calcolare la differenza alveolo-arteriosa di O₂:

(vedi slide 20) $A-aO_2 = [(PB - 47) \times .21 - PaCO_2/0.8] - PaO_2$

$$[(pO_2-47) \times 0,21 - 82/0,8] - 36 = (150 - 102,5) - 36 = 9,13 *$$

* Se l'EGA è stato fatto in aria ambiente, possiamo moltiplicare per 0,21 che è la pO₂ in aria ambiente. Assumiamo che il quoziente respiratorio sia 0,8.

Sempre guardando la slide 20, questo valore corrisponde a: 30-40 a = 7-10 mmHg

Leopardi è morto a 39 anni, quindi ha una differenza di O₂ alveolo-arterioso normale, quindi è un'ipoventilazione pura.

Intanto è fondamentale capire che ipoventila, perché la terapia è diversa. Ne discende una ossigenoterapia (dato che ha 36 mmHg di pO₂), bisogna stare un po' attenti per la possibile insorgenza di carbonarosi, ma se voglio svegliarlo e ridurre la PaCO₂ devo aumentare la ventilazione: ventilare non invasivamente (con la maschera nasale, nasobuccale o facciale) oppure, se la situazione è particolarmente grave, dobbiamo mandare il paziente in terapia intensiva.

Giacomo si sveglia (ovviamente a Napoli in quegli anni non c'erano i ventilatori, Leopardi aveva un'importante cifoscoliosi, probabilmente ha avuto una riacutizzazione e i suoi muscoli già affaticati sono andati incontro a un crollo, la pO₂ è scesa ancor di più, la pCO₂ è salita e il caro Giacomino è morto precocemente). Se fosse stato ricoverato dal prof sarebbe stato ventilato nel corso della notte: si suppone che i muscoli abbiano la possibilità di riposare e così di giorno riesce meglio a sopportare (pur con limitazioni) il carico aumentato.

Domanda: Non ho capito perché la fatica muscolare causa un'insufficienza del polmone?

Risposta: no del polmone, della pompa! Cioè sono delle condizioni in cui non c'è un'alterazione dello stimolo, della conduzione o del muscolo primitive, ma c'è un aumentato carico meccanico che fa sì che ad un certo momento il muscolo vada incontro a fatica e può quindi cedere. Può cedere acutamente o in forma un po' più subdola; in ogni caso si sviluppa un'insufficienza ipossiémica ipercapnica. Questo oltre al caso della cifoscoliosi, può essere il caso di un BPCO con riacutizzazione durante la quale il carico diventa insopportabile e peggiora o compare l'ipercapnia, edema polmonare acuto (inizialmente problema scambiatore ma se un tentativo di compenso costa troppa fatica il muscolo cede e oltre all'ipossia compare anche l'ipercapnia).

(il prof salta tutte le slide dalla 30 alla 49 NdR).

COME SI FA DIAGNOSI DI INSUFFICIENZA RESPIRATORIA? (Slide 50)

Sicuramente l'esame fondamentale è l'emogas analisi che si effettua pungendo un'arteria (possiamo usare l'a. radiale, di solito, oppure anche la femorale). Da questo esame noi otteniamo pH, pO₂ e pCO₂; gli altri parametri sono derivati da questi tre. Ovviamente se noi vogliamo fare una diagnosi precisa, capire il meccanismo patogenetico abbiamo bisogno di entrambi i gas e questo esame è quindi fondamentale sia per la diagnosi che per la terapia.

Abbiamo però a disposizione anche uno strumento semplice e non invasivo che ci consente di ottenere un parametro estremamente rilevante, sebbene ci dia un quadro solo parziale, notizie parziali perché ci dà solo un gas: ci consente di misurare la saturazione arteriosa di O₂ dell'emoglobina .

Questo è estremamente importante perché:

- valutiamo la relazione con la paO₂ anche se abbiamo visto che non è una relazione diretta, ma secondo una curva sigmoide;
- ci dice quanto è saturata l'emoglobina e quindi quanto ossigeno arriva alla periferia.

Inoltre ha il vantaggio della non invasività.

PULSOSSIMETRO (O SATURIMETRO)

Sicuramente abbiamo usato questo strumento in reparto: la mollettina del saturimetro che mettiamo al dito del paziente produce luce rossa e infrarossa e dall'altra parte c'è un fotodetectore.

L'emoglobina ossigenata assorbe la luce dello spettro rosso, mentre l'emoglobina ridotta (termine non del tutto esatto) o non ossigenata assorbe la luce dello spettro infrarosso.

Quindi lo strumento considera l'emoglobina ossigenata (assorbita dalla luce dello spettro rosso) rispetto a tutta l'emoglobina per 100: **SO₂ (%) = [HbO₂/(HbO₂+RHb)] x 100**

Per lo strumento tutta l'emoglobina corrisponde alla somma dell'emoglobina ossigenata più quella ridotta: l'emoglobina ossigenata rispetto a tutta l'emoglobina per 100. Così mi dice quanta percentuale di emoglobina è carica di ossigeno.

La cosa interessante ed importante è che solo la luce alternante dovuta alla pulsazione viene rilevata, per questo lo strumento si chiama più propriamente PULSOSSIMETRO perché si sottolinea che rilevano la quota pulsante quindi la saturazione arteriosa di O₂ (i vecchi saturimetri misuravano non solo la quota pulsante).

Il segnale che viene da altre fonti non pulsanti (vene, tessuti, pigmenti) non viene considerata, viene eliminato nell'algoritmo della macchina quindi non influisce nella misura. Chiaro che l'unghia, rossa o nera che sia, interferisce per la trasmissione perché non passa il rosso e l'infrarosso ma non dovrebbe interferire sulla qualità del segnale ma solo sulla quantità.

Attenzione che non vengono misurati altri tipi di emoglobina. Per esempio la carbossiemoglobina, oppure la metemoglobina non vengono misurate: quindi se uno ha un'intossicazione da monossido di carbonio, la saturazione misurata con il pulsossimetro può venire 98/100% quindi normale.

Fatte queste considerazioni, lo strumento consente di ottenere in modo semplice un parametro estremamente importante.

(Slide 51) È uno strumento accurato: ha una variabilità del 2-3 % onde i valori di saturazione sono superiori al 70% (sotto tale valore è molto meno accurato; ma è difficile che un paziente abbia valori così bassi di saturazione. Talvolta succede durante le registrazioni notturne nelle sindromi delle apnee ostruttive o in un paziente particolarmente grave, comunque situazione estremamente difficile).

Qualche volta non è attendibile nel paziente che non è stabile emodinamicamente: nel paziente con una pressione cioè troppo bassa e non produce una pulsazione misurabile (in questi casi a volte non dà alcun valore, altre volte ne dà uno non attendibile).

A volte nei soggetti che presentano una vasocostrizione importante oppure alterazioni della circolazione periferica (ad es soggetti o pazienti con sclerodermia, o nel corso dell'inverno, soprattutto le donne, hanno le mani ghiacciate segno di vasocostrizione) la quota pulsatile può non essere rilevabile e quindi lo strumento non riesce a misurare la saturazione.

Peraltro la saturazione può essere misurata anche in altri posti: ci sono dei sensori ad es per la fronte, per l'orecchio; quindi, eventualmente, se non si riesce a misurare sul dito, si può tentare in queste altre sedi (è comunque necessario che ci sia una certa pulsazione).

Peraltro la saturazione può essere misurata anche in altri posti: ci sono dei sensori, ad esempio, per la fronte, per l'orecchio; quindi, eventualmente, se non si riesce a misurare sul dito, si può tentare in queste altre sedi (è comunque necessario che ci sia una discreta pulsazione).

È evidente che non possiamo pensare di estrapolare la PaO₂ dalla saturazione, perché abbiamo visto che, perlomeno nella parte alta della curva, a piccole variazioni di saturazione corrispondono ampie variazioni della PaO₂.

Inoltre è inutile nel monitoraggio di alcuni tipi di insufficienza respiratoria, per l'esempio nell'intossicazione da monossido di carbonio.

Domanda: Ma sulla fronte come funziona?

Risposta: Ci sono due elettrodi leggermente inclinati che riescono a ricavarla. Al posto di un elettrodo piatto è leggermente inclinato. È meno pratico e meno preciso rispetto [a quello al dito NdR], però noi ad esempio qualche volta lo utilizziamo, specialmente nelle sclerodermiche che hanno le dita con una circolazione quasi azzerata per cui non c'è verso insomma.

DISTURBI RESPIRATORI NEL SONNO (le slide non sono ancora disponibili; nella dispensa della gutemberg sono a pag.51)

RIASSUNTINO:

Abbiamo visto che in situazioni nelle quali il carico a livello del muscolo respiratorio, diventa insopportabile, il muscolo cede o acutamente o in maniera relativamente più lenta; o addirittura

nelle forme croniche, un sensore (tra l'altro di difficile individuazione e determinazione), quasi capisce che è necessario ventilare di meno e che non conviene una ventilazione che mantenga a livello normale il gas, ma che non può essere sostenuta dal muscolo.

Nella BPCO oppure nei cifoscoliotici è presente questo tipo di insufficienza respiratoria da fatica muscolare.

Nella BPCO il malato iniziale è il polmone e c'è principalmente un'alterazione del rapporto ventilazione/perfusione; però non c'è solo l'alterazione dello scambio di gas. C'è un eccessivo carico imposto ai muscoli relativo all'aumento della resistenza delle vie aeree, e ad un aumento delle resistenze elastiche, legate al fatto che appunto questi soggetti devono, per inflazione statica e dinamica respirare su livelli più elevati della curva volume – pressione.

Oltre a questo c'è anche una disposizione, ergonomicamente svantaggiosa del diaframma: questi pazienti perché l'iperinflazione sposta il diaframma in basso e quindi tende a rettilineizzare le fibre, e quindi, in casi estremi, quando il diaframma si contrae invece che produrre ovviamente di tirare giù il polmone e quindi la pancia va in fuori, tira in dentro la parete delle costole dove si inserisce la pancia, producendo il cosiddetto respiro paradossale.

Insomma anche nella BPCO esiste quasi sempre oltre all'ipossia e all'ipercapnia, inizialmente il problema è dello scambiatore e successivamente diventa un problema della pompa, per i motivi che abbiamo visto e anche perché l'iperinflazione dinamica spinge sul diaframma e pone le sue fibre in una condizione ergonomicamente svantaggiosa. Invece di tirare giù il polmone, con le fibre messe obliquamente o verticalmente, la contrazione tira poco giù il polmone, ma piuttosto tira in dentro le costole e l'addome, producendo, in casi estremi molto gravi, il cosiddetto respiro paradossale: la pancia invece di andare in fuori nel corso della respirazione, viene in dentro.

DISTURBI RESPIRATORI NEL CORSO DEL SONNO

Sulla slide c'è scritto Sindrome di Picwick, ma lasciamo stare, è una dizione che non si usa più e che veniva tratta dalla descrizione che faceva Dickens.

Ma comunque sono delle situazioni, delle condizioni nel corso del sonno, di tipo respiratorio, che hanno delle conseguenze importanti sia poi nel corso dello stato di veglia sia a lungo termine.

CLASSIFICAZIONE

Come possiamo classificare i disturbi respiratori del sonno? Sono situazioni che si verificano nel corso del sonno e, tranne in casi particolari, non sono presenti durante la veglia.

Allora distinguiamo innanzitutto, la sindrome delle apnee ostruttive e la sindrome delle apnee centrali; questi sono i due gruppi maggiori.

- **La sindrome delle apnee ostruttive** si manifesta con delle **apnee** (per APNEA intendiamo la cessazione del respiro per almeno dieci secondi) o con delle **ipopnee** (riduzione della respirazione di almeno il 50% per 10 secondo rispetto al tracciato, agli atti precedenti), che sono legate a una riduzione del calibro o a un collasso delle vie aeree **superiori**.

Qui non c'entrano niente le vie aeree intra toraciche, la bronco pneumopatia cronico ostruttiva o l'asma: è un problema relativo alle vie aeree superiori. Quindi il flusso cessa, uno non respira, perché le vie aeree superiori, o riducono di molto il loro calibro o addirittura si chiudono.

- Nella condizione che, viceversa, noi indichiamo **come sindrome delle apnee centrali**, l'apnea, oppure l'ipopnea (definite, come le abbiamo definite prima: cessazione o diminuzione di almeno il 50% per almeno 10 secondi) si verifica in ragione della mancanza dello stimolo.

Quindi da un lato le apnee o ipopnee, sono legate ad un'ostruzione, cioè ad una difficoltà dell'aria a passare nelle prime vie respiratorie, nella seconda condizione, viceversa, manca lo stimolo che dal centro innesca l'atto respiratorio.

- Possiamo peraltro avere anche la sindrome delle cosiddette apnee pseudo centrali, che dal punto di vista del tracciato polisonnografico, che noi rileviamo nel corso del sonno, assomigliano molto alle apnee centrali, ma l'apnea o ipopnea è legata ad un deficit dei muscoli: ad una malattia muscolare che, durante la notte, fa sì che la ventilazione si riduca oppure cessi.

- Infine abbiamo un'altra condizione che è la sindrome da ipoventilazione dell'obeso: in questa condizione che spesso si associa alle apnee ostruttive nel corso del sonno, oltre che l'evento, cioè l'apnea o ipopnea (un evento che ha una durata variabile ma che comunque ad un certo momento cessa), abbiamo dei lunghi periodi di ipoventilazione. Specie durante il sonno, ma questa è una condizione che si può verificare anche nel corso della veglia.

Quindi:

- apnee ostruttive (le vie aeree superiori si ostruiscono o si chiudono);
- apnee centrali (manca lo stimolo);
- pseudo-centrali (assomigliano ma non è in realtà lo stimolo, è piuttosto il muscolo che è deficitario);
- sindrome da ipoventilazione dell'obeso, spesso associata alla sindrome delle apnee ostruttive, ma caratterizzata da lunghi periodi di ipoventilazione.

RESPIRO PERIODICO e RESPIRO DI CHEYNE-STOKES

Mi soffermo un attimo su alcune forme di apnee e ipopnee **centrali**, in particolare vi dico che cos'è il respiro periodico, probabilmente lo sapete da fisiologia, sono periodi di iperventilazione che si succedono in maniera abbastanza regolare a periodi di ipoventilazione (come una specie di armonica).

Il respiro di Cheyne-Stokes è simile al respiro periodico, via che i periodi di ipoventilazione, in tutto o in parte, sono sostituiti da apnee.

SINDROME DELLA APNEE OSTRUTTIVE NEL CORSO DEL SONNO

È in assoluto la più frequente.

(il prof dice che tutte le altre le abbiamo accennate ma, anche per motivi di tempo, anche se c'è qualche spunto sicuramente interessante, non possiamo soffermarci più di tanto. NdR).

Non so, se ad esempio prendiamo 100 soggetti che vengono nel nostro laboratorio per i disturbi respiratori del sonno, 98 hanno la sindrome o vengono per una sospetta sindrome delle apnee ostruttive, il 2% vengono per problemi di tipo centrale.

Ecco, forse il 5% è costituito da sindrome mista cioè ipoventilazione-sindrome ostruttiva, oppure sindrome pura di ipoventilazione dell'obeso.

Queste condizioni sono relativamente rare, noi le vediamo perché per lungo tempo abbiamo collaborato con i cardiologi dell'ambulatorio dello scompenso cardiaco; si associano molto frequentemente allo scompenso cardiaco, anche allo scompenso in buon compenso (anche se sembra un giro di parole) anche nei pazienti che pur avendo uno scompenso cronico, sono in una fase di stabilità, è abbastanza frequente trovare le apnee centrali o il respiro periodico o quello di Cheyne-Stokes.

Comunque noi, ripeto, d'ora in avanti ci soffermeremo solamente sulla sindrome delle apnee ostruttive.

Domanda: ma come mai nella sindrome delle apnee pseudo centrali avviene solamente durante il sonno il problema neuro-muscolare?

Risposta: Perché comunque c'è una riduzione, sia del controllo centrale che periferico della ventilazione. Per cui si accentuano tutti i disturbi.

Anche un soggetto nella sindrome di ipoventilazione dell'obeso, che tu puoi vedere nel corso della veglia, nel sonno tende a peggiorare, perché c'è una riduzione, principalmente anche se non esclusivamente, dello stimolo. Quello che viene meno principalmente è lo stimolo.

Domanda: Possono essere classificabili come centrali allora?

Risposta: Beh se è puramente una riduzione dello stimolo sì, però queste situazioni sono situazioni in cui si riduce comunque lo stimolo alla ventilazione, che però è una situazione fisiologica di qualsiasi soggetto. Ci sono due fenomeni: uno, la ventilazione si riduce, tranne che in alcuni periodi del sonno, due, viene meno il tono dilatatore dei muscoli delle prime vie respiratorie. Ove si riduca la stimolazione alla ventilazione e questa sia associata ad una ridotta forza dei muscoli, questo può produrre, diciamo, un effetto maggiore nel corso della ventilazione.

Poi c'è anche un'altra cosa da tenere presente, che nel corso della notte uno è disteso, per cui, per esempio il diaframma disteso sale, quindi pone un carico leggermente maggiore ai muscoli.

Non so, ci sono alcune malattie neuro muscolari in cui questo è particolarmente importante, comunque in tutte le malattie neuro muscolari, (anche fisiologicamente ovviamente ciascuno di noi se si mette disteso ha una risalita del diaframma), in un soggetto con una malattia neuro muscolare, questo evento, diciamo, si accentua ancora di più.

Quindi è tutta una serie di condizioni: riduzione dello stimolo, associato ad un decremento della forza dei muscoli, un aumentato carico, in questo caso resistivo, per la risalita dei visceri per la posizione più alta del diaframma per cui durante la notte [compaiono questi eventi NdR].

Domanda: Per quale motivo invece, nelle apnee centrali c'è invece una riduzione dello stimolo, anche perché ci sono delle fasi in cui lo stimolo viene concluso normale e in altre no?

Risposta: Dunque, durante la notte si ha una riduzione generale di alcune funzioni diciamo centrali, compresa la generazione dello stimolo; motivo per cui queste situazioni tendono ad evidenziarsi di più nel corso la notte.

Soprattutto i pazienti che presentano il respiro di Cheyne-Stokes o il respiro periodico, possono presentarlo anche durante il giorno; però classicamente lo presentano di più nel corso della notte quando, anche la generazione dello stimolo è modulata in senso negativo.

Voglio dire che se ti misuro la tua ventilazione nel corso della veglia e nel corso della notte sicuramente, tranne in qualche periodo in cui sogni, sicuramente la tua ventilazione si riduce durante la notte.

Quindi questo meccanismo fisiologico si riflette in uno che ha un problema patologico, nell'accentuazione del problema stesso.

COSA SONO LE APNEE OSTRUTTIVE NEL CORSO DEL SONNO?

Sono frequenti episodi di apnea o ipopnea durante il sonno che possono essere associati o meno al russamento. Sono quasi sempre associati al russamento ma non necessariamente.

Perché sussista la sindrome devono essere presenti anche i sintomi:

- sonnolenza durante il giorno;
- cefalea nel corso specialmente del risveglio mattutino;
- la secchezza delle fauci al risveglio.

Torneremo comunque sulla definizione.

Cosa vuol dire **frequenti** episodi di apnea o ipopnea? Vuol dire che, al rilievo poli-sonnografico, devono essere presenti più di 5 episodi di apnee o ipo-apnee sommati, ovviamente di natura ostruttiva, per ora di sonno.

Devono essere presenti più di 5 eventi ipo-apnoici, che abbiamo definito (le ipopnee una riduzione del 50% per almeno 10 secondi rispetto al tracciato precedente, l'apnea la cessazione del respiro per almeno 10 secondi). Quindi devono esserci, sommate, ed espresse per ora di sonno, più di 5 episodi.

Questo vuol dire: è più frequente che nel normale, perché anche nel normale possiamo rilevare qualcuno di questi episodi. Se voi state attenti al vostro partner vi accorgete che ogni tanto, o uno ipoventila oppure qualche volta c'è anche qualche apnea, però è una condizione che può essere fisiologica: si è stabilito che può essere fisiologica fino a 5 eventi all'ora. Ovviamente non ha senso esprimere questi eventi in numero assoluto; tolto che uno può dormire 5 ore, 6-7 ore, 3...: quindi deve essere espresso per ora di sonno. Più di 5 eventi per ora di sonno.

Se sono presenti solamente degli episodi ipo-apnoici, noi parleremo di disturbi respiratori nel corso del sonno, se sono presenti anche i sintomi, parleremo di sindrome. La sindrome esiste solo se ci sono anche i sintomi.

EPIDEMIOLOGIA

E' un problema di nicchia o è un problema frequente? La prevalenza tra i 30 e i 70 anni è del 9-14% negli uomini e del 4-7% nelle donne.

Quindi vuol dire che è una percentuale elevatissima di soggetti che presenta questi disturbi, che lo sappia o non lo sappia. Negli studi che sono stati fatti nella popolazione generale, è emerso che la prevalenza è di circa il 10% per i maschi e al 5% per le femmine. E' una percentuale estremamente elevata; non sono esenti neanche i bambini, anche se il fenomeno è molto meno frequente.

Il picco di comparsa è intorno ai 50 anni. Il fenomeno è 2-3 volte più evidente, più frequente, nei maschi: il problema è di come si distribuisce l'adipe.

Prevalenza maggiore nella razza Africana e Asiatica.

Le donne si "rifanno" in menopausa: è un problema di distribuzione dell'adipe. Il maschio, anche a 40-50 anni, presenta una distribuzione dell'adipe cosiddetta "centrale", se è obeso presenta la cosiddetta obesità a pera, cioè l'adipe centrale a livello della pancia, insomma. La donna, in età fertile se presenta un sovrappeso, o se è obesa, ha comunque con distribuzione dell'adipe di tipo "ginoide", sulle cosce, sulle natiche. Però se osservate bene per strada, le donne in menopausa, o quelle obesotte oppure anche sovrappeso semplicemente, presentano qualche volta una distribuzione che di femminile ha molto poco.

(Il rischio aumenta anche in gravidanza Ndr).

E l'adipe si distribuisce con conformazione maschile a livello della pancia e a livello del collo: motivo per cui chi è sovrappeso o è obeso, con una distribuzione dell'adipe di tipo maschile, tende ad avere un rischio aumentato.

FISIOPATOLOGIA

Quindi qui abbiamo una ventilazione normale. Questo è un segmento collassabile, che potrebbe essere la cavità faringea, quindi noi abbiamo una ventilazione normale. Se questo segmento si riduce, riduce il suo calibro, avremo inizialmente una limitazione inspiratoria.

Se noi abbiamo una ostruzione bronchiale, l'ostruzione stessa si accentua nel corso della espirazione, perché nel corso dell'espirazione le vie aeree vanno incontro ad una compressione oltre che ad una riduzione di calibro.

Durante l'inspirazione le vie aeree vengono distese, quindi se c'è un problema intra toracico, questo si accentua nel corso dell'espirazione. Se noi vogliamo sentire qualche fischiotto, non certo facciamo fare dei respiri fondi al paziente ma piuttosto lo invitiamo a buttare fuori l'aria, magari in fretta.

Invece se l'ostacolo è extra toracico, questo si accentua nel corso dell'inspirazione, come si può dimostrare con la prova del naso. Se voi vi stringete il naso e ispirate, riuscite a chiudervi il naso, se voi espirate non riuscite a chiudervi il naso.

Si crea una depressione al di sotto dell'ostacolo dove la pressione si riduce. Se io faccio così (*si tappa il naso Ndr*), sotto il segmento collassabile, mentre espiro, creo una depressione che chiaramente tende a far collabire le mie narici. Ma se io non stringo del tutto e inspiro, la velocità del flusso aumenta e, dove la velocità del flusso aumenta, la pressione si riduce.

Motivo per cui se abbiamo un segmento ristretto collassabile, la depressione relativa che si crea a valle dell'ostacolo, tenderà a far collabire; per mantenere la portata il flusso aumenta la velocità, e

dove la velocità del flusso aumenta, la pressione si riduce e quindi il segmento collassabile tende per l'appunto a collassare.

Prova del naso, oppure prova del finestrino della vostra macchina, da dove esce il fumo. Avete la sera prima assistito a quei film nei quali c'è la gente che continua a fumare, il giorno dopo non resistete, vi comprate, anche se non siete fumatori, un pacchetto di Paul Maul senza filtro. Vostro padre vi ha scongiurato di non fumare in macchina perché l'ha appena comprata e lasciate un odore terribile. Voi, influenzati dal film della sera prima, vi accendete un sigarettono. Ma conoscendo bene le leggi della fisica, basta un piccolo sbaccionel finestrino: la velocità del fluido all'esterno del finestrino è maggiore, si crea una depressione e il fumo esce e quando vostro padre entra in macchina, dice "bravo" non hai fumato, ma voi avete semplicemente usato il trucco del finestrino.

Quindi semplicemente per dire che dove la velocità del fluido è maggiore, la pressione si riduce. Quindi se il segmento è di per sé un pochetto di calibro ridotto, ovviamente un respiro si può anche ridurre ma tendenzialmente la portata va sempre mantenuta; quindi per mantenere la portata riducendosi il calibro, deve aumentare la velocità, per forza di cose. Quindi lì si crea la depressione che insieme alla depressione a valle del segmento tendenzialmente ostruito tende a far collassare il segmento stesso.

Comunque abbiamo inizialmente, dicevamo, una limitazione inspiratoria; se poi ovviamente la riduzione di calibro diventa importante avremo, non solo una limitazione nella fase inspiratoria, che è data visivamente da questa incrinatura, in questa morfologia così relativamente appiattita nella parte inspiratoria della curva, ma anche una vera e propria ipoapnea, una riduzione di almeno il 50% rispetto al tracciato precedente per almeno 10 secondi, e infine, quando il segmento collassa completamente, noi avremo una apnea, cioè la cessazione completa della respirazione.

Uno può dire, appunto, ma come mai questi problemi avvengono solamente nel corso del sonno: l'origine di ciò è appunto il multifattoriale:

- c'è un problema di tipo meccanico, per esempio quando uno dorme supino la mandibola tende ad andare indietro, la lingua tende ad andare indietro e quindi si riduce lo spazio a livello di faringe;
- ma durante il sonno c'è una fisiologica riduzione del tono muscolare, a livello dei muscoli dilatatori delle prime vie respiratorie.

Quindi praticamente quali sono i **fattori che predispongono il restringimento** delle vie aeree superiori e conseguentemente che sono **fattori di rischio per lo sviluppo della sindrome** (stiamo parlando delle apnee ostruttive nel corso del sonno)?

- Qualsiasi problema che produce una riduzione del calibro delle vie aeree superiori, in particolare del segmento collassabile della faringe, costituisce un fattore di rischio per lo sviluppo di questo tipo di problema.

Vedete che innanzitutto è messa l'obesità, ma io non necessariamente vedo soggetti obesi, vedo moltissimi soggetti sovrappeso, con distribuzione centrale dell'adipe, con una distribuzione dell'adipe di tipo maschile.

Quindi l'adipe dove è che si deposita, ma non necessariamente è visibile al livello del collo. Se voi guardate un camionista, che è il classico esempio di sindrome della apnee ostruttive nel corso del

sonno (e infatti ogni tanto saltano dall'altra parte della corsia etc.) Comunque se voi guardate un camionista è un soggetto che ha una bella pancetta e un collo piuttosto robusto. L'adipe si accumula proprio intorno allo spazio faringeo.

(Abbiamo appena dimesso, anche se non era un camionista in realtà, però è uno che, al quale noi abbiamo diagnosticato una sindrome delle apnee ostruttive nel corso del sonno, che è stato ricoverato perché c'erano alcuni problemi di taratura della ventilazione notturna: questo era obesotto, un obeso con una chiarissima distribuzione centrale dell'adipe, e che aveva avuto una frattura esposta di femore in un incidente stradale due-tre anni fa. Alla mia richiesta "si ricorda di che cosa è successo?", ovviamente non si ricordava niente, il che vuol dire che si era proprio probabilmente addormentato. E' andato contro una macchina che veniva dall'altra parte, fortunatamente lui si è rotto il femore e quell'altro non si è fatto niente ma, purtroppo, ogni tanto noi vediamo questi disastri dei camion che saltano di corsia. Molto verosimilmente, considerando che il camionista ha proprio quella configurazione lì, molto frequentemente, verosimilmente, si tratta di una sindrome delle apnee ostruttive che, come vedremo poi, alterando in maniera profonda l'architettura del sonno, di giorno produce un'importante sonnolenza.)

(NdR: aggiungo gli altri fattori di rischio che ci sono sulla slide, anche se penso che li riprenderà la prossima lezione:

- *Tessuti molli: uvola ingrossata, macroglossia, palato molle lungo, ipertrofia tonsillare;*
- *Tessuti duri: retrognazia, micrognazia, brachicefalia;*
- *Fattori familiari;*
- *Fattori ambientali: alcool, fumo, sedativi, irritanti.)*

Lezione di Pneumologia del 9/4/2014 (1)

*Sbobbinateur: **Milani Anna**. Revisore: **Bordini Michele**.*

*Argomento: **OSAS** .*

Professore: .

Sbobbinateur: Milani Anna

Revisore: Bordini Michele

9 Aprile 2014

Pneumologia

(i numeri delle slide fanno riferimento alla lezione disponibile sul gruppo)

Si riprende il discorso sui disturbi respiratori del sonno.

Grafico in situazione normale, il seguente con restrizione al flusso principalmente nella parte inspiratoria, perché mentre un'ostruzione toracica al suo interno, tende ad accentuarsi nel corso dell'inspirazione, perché la pressione esercitata dalla gabbia del torace, la riduzione del volume riduce anche il calibro dei bronchi, il contrario succede nei problemi delle vie aeree extratoraciche, Per esempio nella difterite la difficoltà è inspiratoria, come anche nell'edema della glottide. Pertanto inizialmente si ha un'alterazione della curva nella parte inspiratoria.

Un'altra condizione del grafico successivo è l'ipopnea, cioè la riduzione del 50% del flusso rispetto agli atti precedenti della durata di minimo 10 min, quando e poi il segmento collassabile in faringe si chiude del tutto abbiamo l'apnea, che per essere definita tale deve durare più di 10 sec, ed essere ovviamente caratterizzata dalla totale scomparsa del flusso aereo.

Il tutto era causato dal fatto che si crea una depressione a valle del segmento collassabile, per mantener la portata aumenta il flusso, la pressione si riduce e c'è una tendenza al collasso.

Perché queste situazioni si verificano nella notte?

I meccanismi sono piuttosto complessi, tuttavia il principale è la riduzione del tono dei muscoli dilatatori delle prime vie respiratorie durante il sonno, provocando il restringimento del lume dei condotti aerei.

Quali sono i fattori di rischio?

Sono tutte quelle condizioni che conducono ad un restringimento delle vie aeree superiori.

- 1) OBESITA', ma non necessariamente, cioè è sufficiente la condizione di sovrappeso, soprattutto se l'adipe è distribuito centralmente al livello dell'addome (disposizione maschile) e nella regione perifarinea (collo). Riducendo in quest'ultima regione il calibro del lume, nella condizione di sonno, quando viene meno il tono muscolare, queste si possono chiudere.
- 2) Posizione della mandibola, soprattutto in posizione supina, che tende ad arretrare, come anche la lingua, per la forza di gravità.

Alterazioni dei tessuti molli nelle vie aeree superiori:

- 3) Uvula ingrossata (raramente)
- 4) Macroglossia
- 5) Palato molle lungo e ristretto
- 6) L'ipertrofia delle tonsille (frequentemente) nei bambini e in alcuni adulti, pertanto va sempre ricercato in sospetto delle sintomi ostruttive.

Alterazioni dei tessuti duri nelle vie aeree superiori:

- 7) la retrognazia, e la micrognazia. mandibola indietro e piccola
- 8) fattori familiari

9) fattori ambientali (che a detta del professore contribuiscono alla sindrome, ma che da soli non sono in grado di indurla, se non occasionalmente): alcool, che fa tossire un pò di più forse per la restrizione delle vie aeree superiori, forse perché c'è una condizione risveglio difficoltoso, perché il lume si restringe. L'alcoolista può peggiorare questa sindrome. Anche il fumo, i sedativi e le sostanze dopanti (?non capisco).

I pazienti del prof sono in sovrappeso, anche modesto, non propriamente obesi. Un'idea del paziente tipico è il camionista, tarchiato con distribuzione centrale dell'adipe e collo abbastanza grosso.

Per un soggetto in apnea si possono intravedere dei depositi di grasso intorno alle vie aeree superiori (il prof suggerisce di lavorare di fantasia per "vederla" nella tomografia)

In entrambe le diapositive (Slide 11) seguenti è evidente un'uvula molto grande (che sarà recisa dagli otorini). Non è chiaro se l'uvula provochi la sindrome piuttosto che esserne conseguenza. Spesso infatti, essa viene rilevata ipertrofizzata nei russatori, e ciò è dovuto alle sollecitazioni di vibrazione, con allungamento della stessa. I pazienti del prof hanno prevalentemente un'uvula lunga anziché grossa.

La tonsillectomia è l'unico intervento in grado di risolvere il problema delle apnee. Gli otorini cercano sempre, di fare la lingulofaringopalatoplastica, tagliando i pilastri e accorciano l'uvula nel tentativo di allargare lo spazio che l'accoglie. Non è detto che sia questo a produrre la chiusura, soprattutto se il soggetto è obeso con rilevante adipe perifaringeo. È un intervento che ha, tuttavia, un effetto nel russamento. (Il russamento è un effetto che assomiglia abbastanza alle apnee, perché le vie aeree riducono il loro calibro, il flusso aumenta, aumentano le vibrazioni delle pareti.)

La lingulofaringopalatoplastica NON riduce in maniera significativa le apnee, a differenza della TONSILLECTOMIA laddove le tonsille siano ipertrofiche..

Frequentemente si vedono apnee associate ad una micrognazia e retrognazia, i chirurghi maxillofacciali la portano in avanti.

I pazienti preferiscono non sottoporsi all'intervento, ma piuttosto utilizzare la CPAP.

ANAMNESI

Particolare attenzione va rivolta alla SONNOLENZA, con gli esami che permettono di definire la diagnosi e la quantità delle apnee e delle saturazioni.

SINTOMI

Di rado sono riferiti dal paziente dormiente, che non si accorge di apnee e russamento; vengono riferiti dal partner.

Sono piuttosto, eventualmente, riferiti risvegli improvvisi con soffocamento.

Un problema delle vie aeree toraciche provoca dispnea, quello alle vie aeree superiori dà soffocamento, come quando qualcuno stringe la zona flessogena del collo, ossia la stessa sensazione dell'edema della glottide o una disfunzione delle corde vocali. Non è un sintomo frequente.

Sudorazione notturna, crampi, nicturia, il sonno non è riposante, perchè le apnee alterano la struttura del sonno che non è mai profondo ma superficiale, con microrisvegli (cioè passaggi da un sonno assai superficiale, pur non recepito dal paziente). Possono svegliarsi anche con mal di testa dovuto alla vasodilatazione. Comunque sia, se si chiede al paziente questi sintomi, riferirà nel 70-80% dei casi che egli dorme. Il partner che accompagna il paziente saprà riferire questi sintomi, il paziente invece dirà soltanto che il suo sonno non è riposante.

Apparentemente sembra un sonno profondo, dato che c'è il russamento (stereotipo nella vignetta del dormiente che russa), se in realtà si accompagna alle apnee, l'individuo dormirà perché ha sonno ma esso non sarà riposante, perciò il paziente soffrirà di sonnolenza durante il giorno o addirittura ipersonnia, si sentirà stanco, presenterà disturbi della memoria e della concentrazione e frequentemente soggetti ad incidenti stradali (si addormentano guidando).

Problema della privazione del sonno profondo

uno dei sintomi principali è la sonnolenza (ossia sensazione di stanchezza al limite del sonno, che invece è la condizione in cui ci si addormenta) e l'ipersonnia.

Per valutare oggettivamente i soggetti si usano dei questionari stilati con metodiche oggettive, che tutti possono applicare, in quanto le semplici domande di colloquio non sono sufficienti.

Questionario di Epworth: si dà una valutazione secondo la Epworth Sleep Scale (ESS). (slide 18)

In breve, la sonnolenza patologica rimane inferiore ad un punteggio pari a 10, mentre una grave ipersonnia risulta superiore a 15.

Cosa rimane da rilevare obiettivamente?

- 1) PESO e ALTEZZA: cioè il BMI nonostante molti ambulatori non dispongano della bilancia
- 2) la circonferenza della vita (punto della sindrome metabolica) –la circonferenza dei fianchi non è altrettanto rilevante in questo contesto-
- 3) La circonferenza del collo

Queste misure sono importanti perché la pressione da impostare durante la notte nei ventilatori di questi pazienti, si può ottenere in molte maniere, ma una molto semplice prevede di utilizzare delle formule introducendo il BMI, circonferenza del collo e numero delle apnee.

Inoltre potrebbe essere utile sottoporre il paziente che presenta dimorfismi facciali ad una visita specialistica dall'otorino, se la causa del disturbo potesse essere risolta con la tonsillectomia.

Il paziente per avere questa diagnosi deve avere un numero consistente di apnee (più di 5 all'ora). Questi dati sono rilevati con degli esami poligrafici fatti durante la notte: l'esame **cardiorespiratorio** e la **polisonnografia**.

L'esame cardiorespiratorio: è una polisonnografia senza la registrazione dell'encefalogramma. È il metodo più usato perché semplice e a refertazione complessa e rapida.

Questi esami possono essere fatti in ambulatorio, a domicilio (95%) e in laboratorio. È preferibile quella a domicilio, con il ritorno del paziente in ambulatorio per riconsegnare la registrazione, assicurandogli le condizioni più favorevoli per il suo sonno.

Con questi esami cosa si registra?

1) il flusso al naso e alla bocca, usando cannule nasali simili a quelle per l'erogazione dell'ossigeno che però resistono alle variazioni di pressione, trasformando queste ultime in un segnale di flusso; oppure i termistori (italianizzato da *thermistor*, *thermal resistor ndr*), che possiedono due piccoli sensori di temperatura, uno riscalda l'altro raffredda, e il tutto viene trasformato in un segnale di flusso non quantitativo (si ottiene una traccia, non litri/min).

2) I movimenti toracici e dell'addome, mettendo delle fasce,

3) il russamento, posizionando un microfono o delle cannule intranasali;

4) l'elettromiografia intercostale,

5) la saturimetria,

6) la frequenza cardiaca,

7) la posizione corporea,

8) i movimenti degli arti,

9) la pressione notturna se si usa la ventilazione con la CPAP.

Non registra però i parametri del sonno (stadi) rilevabili con l'elettroencefalogramma.

1) (slides 22-24) Esempio di tracciato di monitoraggio cardiorespiratorio: presenta un microfono al collo che registra il russamento attraverso le vibrazioni con le cannule poste all'interno del naso, il flusso al naso e alla bocca. Le cannule e i termistori danno due curve che spesso vengono integrate tra loro. Inoltre, ci sono i tracciati dei movimenti del torace dell'addome, e della saturazione; più sotto ci sarebbero le tracce della saturazione e della posizione del corpo .

Questa è un'apnea ostruttiva, poiché si vede che il paziente ventila, cessa e poi riprende e via così. È una pneumostruttiva perché persistono i movimenti toracici ed addominali per vincere l'ostruzione. Se viceversa l'apnea è centrale ci sarà la cessazione della traccia del flusso orovasale e dei movimenti toracici e addominale. Non sempre il tracciato è così pulito. Quando le vie aeree sono chiuse non c'è russamento, nel momento in cui il paziente riprende a respirare si assiste al rumore del russamento.

Nella traccia si arriva ad un 72 di saturazione cioè 35mm di PO₂. il nadir della saturazione è sfasato rispetto all'apnea dato che esistono delle riserve di ossigeno, le variazioni non sono immediate. Se potessimo vedere la traccia della frequenza cardiaca, avrebbe alle volte una piccola scarica adrenergica corrispondente alla saturazione. È possibile che questo paziente sia in posizione supina, ovvero quella che più frequentemente produce le apnee, poiché la mandibola, così come la lingua, va in dietro.

La saturimetria notturna è un metodo NON accettato per la diagnosi delle apnee ostruttivo-centrali, perché ci dà soltanto la variazione della saturazione. Se un soggetto presenta una variazione come quella in figura (slide 26), si può supporre che sia dovuta a delle apnee o ipopnee, che però non sappiamo se siano centrali o ostruttive. Per definizione l'ipopnea, oltre al suo durare 10 secondi con riduzione del 50%, deve essere accompagnata ad una desaturazione del 3% minimo (per alcuni anche del 4%), può essere anche disgiunta da una desaturazione. Possiamo quindi riscontrare un soggetto che presenta delle apnee notturne, senza desaturazione. Infatti, misurandogli la saturazione non si rileva nulla. Una volta era usato come screening, ma dato che comunque poi viene fatta la polisomnografia non viene nemmeno più utilizzato per questo scopo.

Fatta la diagnosi si può eventualmente utilizzarla per un'ulteriore taratura del ventilatore.

POLISONNOGRAFIA NOTTURNA

È un monitoraggio cardiorespiratorio completo, a cui si associano la lettura dell'encefalogramma, e altri parametri che ci possono essere utili. Anch'essa può essere assistita, eseguita a domicilio, o in ambulatorio.

CRITERI DIAGNOSTICI

Come si può dichiarare se un soggetto presenta o meno la Sindrome delle Apnee Ostruttive (OSAS)

Devono esserci i sintomi.

A) Eccessiva sonnolenza diurna, non spiegabile da altri fattori (es. insonnia...)

Quando l'indice di apnea-ipopnea è maggiore a 5 per ora di sonno. (ovviamente rilevato con il monitoraggio cardio-respiratorio, non con la saturimetria)

B) Due o più dei seguenti: risvegli ripetuti nella notte con sensazione di soffocamento (choking), un sonno non riposante, stanchezza diurna difficoltà di concentrazione...

C) RDI \geq 5 valutato da monitoraggio notturno

La diagnosi è basata su C, con A e B, (A o B, + C) in casi diversi non si parla di OSA, ma di un disturbo respiratorio notturno.

Si possono classificare sulla scorta di apnea, ipopnea l'indice di disturbo:

-lieve: $5 < \text{RDI} < 15$

-moderata: $15 < \text{RDI} < 30$

-grave: $\text{RDI} > 30$

-molto grave: $\text{RDI} > 60$

Il tutto non è graduato solo sul numero di apnee e dispnee rilevate dalla polisonnografia, o dal monitoraggio cardiorespiratoria, ma anche dalla presenza di sintomi e patologie associate, in particolar modo quelle cardiovascolari.

TERAPIA

È un problema che coinvolge il 5-10% della popolazione adulta.

1) riduzione del peso: con uno schema dietetico, raccomandazioni sulla qualità e quantità del cibo da assumere, fornendo un obiettivo raggiungibile (soprattutto se il soggetto è particolarmente in sovrappeso). Inoltre, associare la dieta all'esercizio fisico aerobico quotidiano (30 min). così che la perdita sia della massa grassa e non magra. Può essere integrato con l'esercizio di contro resistenza (pesi).

Non esiste terapia farmacologia, piuttosto può risultare utile quella posizionale. Se sono legate alla posizione supina, si può consigliare di dormire in un'altra posizione o suggerire alla moglie di cucire una palla da tennis nel pigiama in regione interscapolare (*mmm..ok..*) è stato inventato anche il cuscino che si muove, quando si russa il cuscino sposta la testa.

Inoltre, esistono alcuni apparecchi in grado di tirare in avanti la lingua e/o la mandibola.

Infine, la terapia ventilatoria è la CPAP (continua positiva pressione nelle vie aeree). Non è propriamente corretto il termine, dato che non è una vera ventilazione, dal momento che rimane di base, ma si applica un ventilatore.

La terapia con CPAP consiste nell'assicurare una pressione positiva nelle vie aeree per garantire che esse rimangano pervie nelle ore del sonno. La pressione positiva si può applicare al livello nasale: un tubo collegato al ventilatore/compressore che fa sì che le vie aeree si allarghino durante le ore di sonno. Agisce sulla parete faringea dando sostegno pneumatico, e stabilizzando le vie aeree, viene meno così il meccanismo del russamento, legato al restringimento di tali vie, l'aumento della velocità di flusso necessario a mantenere la portata e l'attivazione che ne consegue. Se il paziente tollera questo tipo di trattamento, e se la sindrome è piuttosto grave i benefici sono evidenti già dal primo giorno, per aver dormito finalmente in modo riposante (il partner invece quasi sempre riferisce d'aver pensato che fosse morto).

Se il paziente apre la bocca durante il sonno gli si metterà una maschera oronasale; un altro dispositivo, forse più invasivo degli occhialini, sono le olive.

Quindi di può dire che il paziente con sindrome ostruttiva nel corso del sonno ha un'importante variazione della qualità di vita, dato che il suo disturbo principale è la sonnolenza, e molte volte diviene invalidante, con conseguenze sul lavoro, etc. anche se in un'entità più sfumata, deteriora il proprio modo di vivere.

Già alla fine degli anni '80, ci si rese conto di un aspetto fondamentale, cioè che tra questi soggetti era presente un'elevata mortalità. Il 40% con OSA severa (più di 30 apnee/ipopnee per ora di sonno) moriva nei successivi 8 anni. Con la tracheotomia (che ora non si fa più), o la CPAP miglioravano la sopravvivenza, mentre la uvulopalatofaringoplastica non produceva nessun beneficio sostanziale.

Sempre negli anni '80, è divenuto chiaro che l'eccesso di mortalità era legato a patologie cardiovascolari, tant'è che il rischio di questi pazienti, con gli stessi sintomi ma non l'osas era di 5 volte maggiore. In questi pazienti la mortalità è dovuta alla patologia cardiovascolare, che è frequente, invalidante e gravata da un aumento consistente di mortalità.

Lo studio più recente dimostra che la sopravvivenza diminuisce in soggetti con OSAS severa, ma comunque riguarda tutti quei pazienti con pneumopatia ostruttiva nel sonno, con disturbo di lieve o maggiore e media gravità.

Resta che il problema principale di questi soggetti, ma qualsiasi individuo con apnea ed ipopnee ha la stessa riduzione di sopravvivenza di quei soggetti con gli stessi fattori di rischio ma senza apnea. *(non è chiaro cosa intenda, non sono riuscito a ricostruire il senso ndr)*

Le condizioni cardiovascolari associate con l'osas sono: l'ipertensione, aritmie, aritmie intracinetiche, scompenso cardiaco, anche lo stroke, l'ictus, sonno, malattie delle coronarie e anche l'ipertensione polmonare. Quindi, non solo malattie cardiache, bensì qualsiasi condizione cardiovascolare si associa all'osas. Quasi tutti questi sono studi trasversali, perciò non si individua se l'osas sia una patologia o una conseguenza, comunque sia, essa è associata inequivocabilmente a queste patologie, che poi in studi integrati si associa alla mortalità cardiovascolare.

(non ci sofferma sui meccanismi di relazione tra osas e malattie cardiovascolari)

IPOSSIA INTERMITTENTE

Si parla di soggetti che durante la notte vanno incontro a 30 episodi di apnea od ipopnea all'ora, significa che ogni due minuti hanno una riduzione della saturazione che poi torna su per poi scendere nuovamente.

Esempio: donna relativamente giovane che presenta 100 apnee ostruttive per ora di sonno, cioè in ogni minuto sono più di due episodi.

È una condizione simile all'ischemia e all'iperfusione con riduzione di radicali liberi. L'attivazione del sistema simpatico è piuttosto energica, perché questi soggetti soprattutto nel corso del sonno sono sottoposti ad uno stress continuo. Per cui c'è l'attivazione del simpatico.

È interessante uno studio condotto su topi resistenti all'arteriosclerosi, comparando le loro aorte a quelle di altri topi sottoposti ad un'intermittente ipossia per 12 settimane (periodo breve), e a un altro ceppo di topi resistenti all'arteriosclerosi che invece fanno una particolare dieta, ed infine ad altri topi sottoposti sia all'ipossia intermittente sia alla dieta ricca di grassi. La dimostrazione sull'animale che un periodo breve di ipossia intermittente associato ad un altro fattore di rischio (quale la dieta ricca di grassi) produce una lesione dell'aorta di questi animali. Ciò potrebbe avvenire anche nell'uomo.

Il problema dell'osas produce una condizione anche nel lungo periodo o può scatenare?

Essa può produrre la malattia cardiovascolare nel lungo periodo, ma anche può scatenarla.

Nello studio di infarti del miocardio in soggetti con sindromi delle apnee ostruttive in particolare i soggetti con OSA sono in nero e gli altri in bianco. osservando gli eventi durante la notte (22:00-5:00) si nota che si verificano con maggior frequenza negli affetti da osas rispetto ai non osas. Il contrario, invece, si verifica nel resto del periodo del giorno.

Ciò significa che nel paziente con osas è verosimile che per meccanismi diversi, tra cui l'ipossia intermittente, si possa produrre nel lungo tempo un incremento del rischio vascolare tanto cardiaco quanto cerebrale. Ma è possibile anche che l'osas tenda a scatenare l'evento, basti pensare alla liberazione dei radicali liberi, all'iperfusione, alla carenza di ossigeno in un albero alveolare già compromesso.

In uno studio non controllato è interessante vedere che, tra i pazienti non osas, i russatori, quelli con osas lieve e medio grave non trattati, quelli con osas severo e non trattati, altri trattati con CPAP, gli eventi cardiovascolari ogni 100 persone in un anno. Negli osas severi non trattati c'è il decesso quello trattato con CpaP è ricondotto al livello dei russatori. Significa che l'osas produce dei sintomi invalidanti e problemi cardiovascolari prevenibili con CPAP.

Il rapporto tra OSAS e pressione

Più aumenta l'indice di apnea dispnea più aumenta la probabilità di ipertensione, quindi l'osas contribuisce a quest'ultima.

La linea è spezzata tra i 20 e 30, perché indica la pericolosità di avere una ipertensione quando l'osas è severa. È severa perché oltre ad avere più sintomi può sviluppare anche l'ipertensione.

Il trattamento con CPAP riduce i valori di pressione sia nella notte che nel giorno. Le linee guida per l'ipertensione, l'osap trattato con CPAP la riduce di 2-3 mmHg. Però vedendo l'effetto della CPAP nei diversi soggetti si vede che più è grave la situazione, maggiore è l'effetto della CPAP (che va da 0 a -10). Isolando i soggetti con problema più serio si raggiunge un decremento di 10-15mmHg. Quindi il risultato è ben più evidente.

Lezione di Pneumologia del 16/4/2014 (1)

Sbobinatore: Pasquali Claudia. Revisore: Caoduro Lucrezia.

Argomento: Versamenti pleurici e pleuriti parapneumoniche.

Professore: .

LEZIONE DI PNEUMOLOGIA DEL 16-04-2014

Sbobinatore: Claudia Pasquali

Revisore: Lucrezia Caoduro

I VERSAMENTI PLEURICI

Iniziamo questa lezione sui versamenti pleurici con **qualche richiamo anatomico sulle pleure**, entrambe rivestite da mesotelio:

Pleura viscerale: connettivo sottomesoteliale, forma setti con funzione di sostegno. Le scissure aumentano la superficie di scambio.

Pleura parietale: presenza di stomi che comunicano con i linfatici situati nel tessuto connettivo.

Linfatici provenienti dalla pleura parietale: drenano direttamente il liquido dello spazio pluerico nei linfonodi parasternali e paravertebrali.

Linfatici della pleura mediastinica: drenano nei linfonodi tracheobronchiali e sono la VIA PRINCIPALE DI DRENAGGIO DALLO SPAZIO PLEURICO.

Linfatici pleura viscerale: drenano prevalentemente il parenchima polmonare e non hanno una comunicazione diretta con la cavità pleurica.

Fibre dolorifiche: presenti solo nella pleura parietale; la viscerale è insensibile.

(mostrando un'immagine dello spazio pleurico aggiunge che i linfatici sono dotati di **valvole unidirezionali** per impedire il reflusso della linfa nei polmoni.)

IL LIQUIDO PLEURICO

Esso ha le caratteristiche di un **ultrafiltrato plasmatico** e quindi saranno presenti poche proteine e poche cellule al suo interno; nel dettaglio: proteine: 1-2 g/dl; cellule: 1000-5000/cm³; macrofagi o monociti (30-75%); cellule che dal mesotelio cadono nello spazio pleurico (3-70%); linfociti (2-30%); neutrofili (10%).

Gradienti pressori: all'apice e alla base ci sono pressioni diverse e sono dovute alla gravità. Alla base pressione di 0.5 cm cmH₂O, mentre all'apice la pressione è nettamente più negativa. Mediamente nella pleura c'è una pressione negativa di -5 cmH₂O ed è quella che garantisce che i due foglietti rimangano poi attaccati.

Il liquido pleurico origina dalla pleura parietale e si distribuisce nello spazio pleurico.

Il fatto che ci siano i linfatici proprio nella pleura parietale può sembrare in contraddizione con la sua origine parietale appunto, ma in realtà questi linfatici non sono l'unica via di ricircolo del liquido.

Vi ricordo la legge di Starling che mette in relazione le pressioni che regolano maggiormente le pressioni vigenti nello spazio pleurico e ne favoriscono il drenaggio:

$$F = K [(P_{cap} - P_{pl}) - s (p_{cap} - p_{pl})]$$

dove: F = flusso del liquido, P = pressione idrostatica (esercitata dai capillari, ed è diversa tra pl. Parietale e Viscerale), p = pressione oncologica, s = coefficiente di riflessione osmotica per le proteine.

In condizioni normali **il flusso** in entrata è praticamente uguale a quello in uscita con un volume costante altrimenti ci sarebbero degli sbilanciamenti pressori, ed è di **circa 0.01 ml/kg/h**.

FORZE CHE DETERMINANO IL FLUSSO DI FLUIDI NELLO SPAZIO PLEURICO:

(schema abbastanza superato secondo alcuni, ma molto utile)

- **ritorno elastico** del polmone e della parete toracica: 5cm H₂O verso lo spazio pleurico sia da parte della pleura viscerale che da parte della parietale. (potremmo trascurarlo..)
- **pressione idrostatica dei capillari** (entrambe le pleure spingono verso lo spazio parietale, ma con pressioni diverse): pl.parietale: 30cmH₂O, pl.viscerale 11cm H₂O. La pressione esercitata dalla pl. parietale è maggiore perché la sua circolazione è di derivazione sistemica, mentre quella della viscerale è di derivazione polmonare e quindi presenta pressioni inferiori.
- **Pressione oncotica**: pl. parietale: 6 cmH₂O verso spazio pleurico e 35 cmH₂O verso parete toracica; pl. viscerale: 6 cmH₂O verso spazio pleurico e 35 cmH₂O verso polmone.
- **effetto netto**: spinta verso interno(spazio pleurico) 6 cmH₂O, spinta asciugante (verso polmoni) 13 cmH₂O.
- **effetto netto di riassorbimento** quindi: -7 cmH₂O. All'interno dello spazio pleurico vige quindi una pressione negativa, dovuta al fatto che prevale il riassorbimento del liquido.

Il riassorbimento del liquido è un meccanismo abbastanza complesso: la maggior parte del liquido pleurico ricircola attraverso i linfatici, una quota riassorbita da pl. parietale e una piccola quota è riassorbita anche dalla pl. viscerale.

PATOGENESI DEI VERSAMENTI

Principalmente i versamenti son dovuti ad un'alterazione della pressione idrostatica, o della pressione oncotica, o alterazioni del drenaggio.

In sostanza l'aumento della formazione di liquido o la diminuzione del drenaggio o entrambi favoriscono la formazione di versamenti.

Ma analizziamo tutte le cause possibili:

- **aumento p. idrostatica** (es: scompenso cardiaco: p. idrostatica aumenta a livello della pl. viscerale i cui capillari sono quelli che risentono di più dell'eventuale riduzione di contrattilità del ventricolo sinistro e ciò si riflette a livello dell'atrio, del circolo polmonare e dello spazio pleurico. Nelle Rx dei ricoverati per scompenso sicuramente un versamento più o meno grande ci sarà sempre);
- **riduzione p. oncotica** (le proteine sono più concentrate all'esterno del cavo pleurico rispetto all'interno e queste hanno un effetto favorente l'estrazione di liquido dal cavo pleurico. Situazioni in cui si riducono le proteine per aumentata escrezione, per esempio nella sindrome nefrosica, o per ridotta produzione come nell'insufficienza epatica, si riduce la pressione oncotica nell'interstizio polmonare perciò viene meno la forza riassorbente e quindi avremo un aumento del liquido in cavità pleurica e quindi versamento pleurico);
- **diminuzione p. nello spazio pleurico;**
- **aumento della permeabilità dei capillari** (es: flogosi, in cui si riduce anche la capacità ultrafiltrante del mesotelio. L'infiammazione può essere primitivamente pleurica, molto più spesso è un'infezione polmonare, una polmonite, con poi una diffusione dell'infiammazione anche alle pleure);
- **minor drenaggio linfatico** (qualsiasi causa che produce una ostruzione dei linfatici. es: neoplasie o adenopatie che comprimono il dotto toracico; in questo ultimo caso il liquido del versamento è lattescente, chilooso, linfa sostanzialmente);

- **passaggio di liquido dal peritoneo**(es: versamenti ascitici. Perché si verifichi questo passaggio di liquido devono essere *preesistenti delle connessioni linfatiche o delle vere e proprie soluzioni di continuo* tra la cavità pleurica e il cavo peritoneale: in questi casi, in presenza di versamento ascitico, il liquido passa dalla cavità a pressione maggiore, il cavo peritoneale, a quella a pressione minore, lo spazio pleurico. Queste connessioni possono essere bilaterali, ma più generalmente sono monolaterali a destra, o sono bilaterali ma il versamento prevale comunque nel lato destro. A volte i cirrotici si presentano con un'ascite molto modesta, ma un abbondante versamento proprio per questo motivo.)
- **combinazione di più fattori**

CARATTERISTICHE DEL LIQUIDO PLEURICO

Molte volte la causa del versamento è evidente e non dobbiamo fare molte analisi, ma quando l'origine non è chiara dobbiamo prelevare un po' di liquido (toracentesi) e esaminarlo. La prima cosa che vediamo è il colore. Nel 70% dei casi il liquido pleurico si presenta come un classico trasudato di colore giallo pallido, **giallo citrino**, ma può avere aspetti variabili in determinate situazioni:

- **emorragico**: da notare che basta una piccola quantità di sangue per renderlo francamente rosso. In genere si presenta come una commistione di trasudato/essudato più una componente ematica (si dice anche **sieroemorragico**): nell'embolia polmonare, negli infarti polmonari, nella tubercolosi. Si parla di **emotorace** quando l'ematocrito è maggiore del 25% e ciò può verificarsi in caso di traumi toracici, versamenti neoplastici (un vaso si rompe nel cavo pleurico).
- **lattescente**: il liquido può essere chilosso, composto prevalentemente da linfa e colesterolo: si parla di **v.chiloso o chilotorace**; oppure il liquido pleurico può essere biancastro senza la componente di linfa pura ma più che altro con cellule infiammatorie, cellule sfaldate, complessi lecitine-globuline e si parla di **v.chiliforme o pseudochilotorace**. Questi ultimi generalmente sono versamenti di vecchia data, di origine infettiva (tubercolotica ad esempio), possono raramente verificarsi anche in casi di artrite reumatoide. Il chilotorace invece si verifica in caso di rottura del dotto toracico, in neoplasie, post-trauma, post-chirurgia.
- **Versamento giallo-arancio, verdastro**: quando è aumentato il colesterolo al suo interno, generalmente sono versamenti di vecchia data.
- **Empiema**: ultimamente si usa questo termine quando è presente pus. Altri intendono per empiema ad una cavità pleurica infetta, dal cui liquido è possibile isolare dei germi.

ESAMI Più FREQUENTI

Gli **esami chimicofisici** vengono eseguiti per lo più per distinguere l'essudato (liquido infiammatorio) dal trasudato (liquido non infiammatorio, tipico nello scompenso cardiaco e nella cirrosi epatica).

Il liquido prelevato è **ESSUDATO**:

- se il rapporto tra proteine del liquido pleurico (LP) e plasmatiche è maggiore di 0,5
- se le proteine del LP sono più di 3g
- se il rapporto tra LDH del LP e LDH plasmatico è maggiore di 0,6
- e/o l' LDH del LP è maggiore di 200 UI o maggiore del 50% rispetto ai livelli plasmatici.

L'enzima LDH è presente un po' in tutti i tessuti. L'aumento dei suoi livelli nel LP significa che o ne è stata prodotta di più o che qualcosa ne ha premetto l'entrata all'interno del LP.

Altri esami chimicofisici che si possono eseguire, ovviamente usando un po' di raziocinio sono:

- **Amilasi:** l'aumento può essere secondario a pancreatite acuta o cronica, a pseudocisti pancreatica, a rottura esofagea (amilasi salivare);
- **Complemento:** i livelli diminuiscono nelle malattie del collagene, nel LES e Artrite Reumatoide;
- **ANA:** aumentano nelle malattie del collagene, LES;
- **Glucosio:** normalmente contenuto simile a quello del sangue; diminuiscono i livelli quando c'è un aumento del suo consumo in artrite reumatoide, LES, pleurite tubercolare, neoplasie, empiema;
- **pH:** normalmente valori simili a quello del sangue. Se aumenta può essere un trasudato (7.40 – 7.50); se è inferiore a 7.30 possibile rottura esofagea con riversamento del contenuto nel cavo pleurico, empiema, artrite reumatoide, emotorace, TB, neoplasie. Il pH è un esame molto aspecifico; deve essere valutato insieme a tutti gli altri dati clinici o di laboratorio di cui siamo a disposizione.

Esami batteriologici

Sono spesso negativi, salvo che negli empiemi. Quando sospetto di pleurite tubercolare si ricerca il BK che però risulta positivo in meno del 10% dei casi (è un test molto specifico, ma molto poco sensibile).

Esami citologici

- **Specifici** (soprattutto per cancro): il mesotelio è la “tomba dei citologi”; le cellule sfaldate del liquido pleurico sono molto difficili da analizzare. I test sono poco specifici e poco sensibili;
- **Aumento dei linfociti:** eziologia tubercolare, neoplastica o sarcoidosi o versamenti vecchi;
- **Polimorfonuclati:** origine batterica, viraggio verso l'empima, cancro;
- **aumento eosinofili** : emotorace, infarto polmonare, Pnx, malattie parassitarie, asbestosi (comunque gli eosinofili si riscontrano raramente nel cavo pleurico);
- **Monociti:** raramente; possibile leucemia o possibile tubercolosi.

TRASUDATO

Il trasudato è un aumento del liquido nel cavo pleurico dovuto ad un'alterazione della pressione oncotica e/o di quella idrostatica o a passaggio di liquido ascitico nello spazio pleurico.

In presenza di trasudato le pleure sono integre. Sono presenti poche cellule e uno scarso livello di proteine perché non ci sono alterazioni della permeabilità.

Le cause più comuni sono: *scompenso cardiaco congestizio, cirrosi epatica, sindrome nefrosica*. Altre cause possono essere: sindrome di Meigs (in cui è presente anche una neoplasia dell'ovaio),

mixedema (legato a ipertiroidismo), embolia polmonare, malnutrizione e ipoalbuminemia; dialisi peritoneale.

RICAPITOLANDO abbiamo versamenti essudatizi e trasudatizi :

negli essudati abbiamo una modifica della capacità di ultrafiltrazione e una modifica della permeabilità e sono causati da infezioni, neoplasie primitive o secondarie, malattie del collagene.

I trasudati sono causati da scompenso cardiaco congestizio e cirrosi epatica.

(lungi elenchi delle cause di questi due tipi di versamenti nelle slide 20 e 21 ; quelle nominate da Ferrari sono quelle che ho riportato)

QUADRO CLINICO

Il quadro clinico del TRASUDATO è legato al versamento ed è spesso confuso con quello della patologia di base. Nell'evoluzione compare **dispnea**.

Nell'ESSUDATO abbiamo **dolore, tosse, dispnea** (quando sono presenti notevoli quantità di liquido), **febbre**.

Il dolore è acuto, trafittivo, di tipo somatico. Si accentua con gli atti del respiro (perché i foglietti pleurisci sfregano tra loro) e si attenua con la comparsa di versamento. *Nella fase iniziale della pleurite il paziente decombe sul lato sano: se decombesse sul lato malato farebbe accollare ancora di più i foglietti causando dolore. Quando compare il versamento decombe sul lato malato per poter respirare.*

Si localizza in **sede epicritica**, ossia dove c'è il versamento e può irradiarsi all'addome (generalmente in regioni basali anteriori), alla spalla (e frequentemente si tratta di irritazione della pleura diaframmatica), e anche in regione mammillare.

La pleura ha recettori per la tosse, che è secca, stizzosa, accessionale o continua (spesso è presente perché c'è un'associazione con polmonite).

SEMEIOTICA

Affinché un versamento sia apprezzabile, obiettivabile occorre che raggiunga una quantità di **300 cc** di liquido.

Ispezione: eventuale aumento di volume dell'emitorace interessato; ipomobilità;

Palpazione: conferma l'ipomobilità; FVT abolito sull'area del versamento. (Regola del FVT: il paziente deve saper dire trentatré, il bronco dev'essere pervio, il parenchima tanto più è denso tanto meglio trasmette il suono, non deve esser interposto niente tra la mano che palpa e il parenchima);

Percussione: ipofonesi, ottusità secondo la **linea di Damoiseau-Ellis**. Al di sopra di questa linea si può delimitare il **triangolo di Garland** in cui il suono è chiaro, iperfonetico, perché il polmone è schiacciato dal versamento e si sente di più (per capillarità il versamento tende a raggiungere il suo massimo a livello dell'ascellare). Dal lato opposto al versamento, quando questo è abbondante, è presente il **triangolo di Grocco** (suono ottuso);

Ascoltazione: silenzio respiratorio dovunque vi sia versamento, ma quello che domina è il *soffio bronchiale*, anche quando il versamento è modesto. Il versamento comprime il polmone fa chiudere le vescicole e abolisce il murmure vescicolare e si sente il soffio che origina dalle grandi vie (trachea, bronchi).

Quando il versamento è scarso o assente si odono rumori dovuti a sfregamento pleurico. Ciò si verifica solo in patologie infiammatorie della pleura in cui i foglietti siano irritati, nelle fasi iniziali di quelle che una volta venivano chiamate le pleuriti secche che forse sono solo una fase delle polmoniti infiammatorie e infettive, nelle collagenopatie.

Il rumore dello sfregamento pleurico assomiglia molto a quello che fa la neve fresca quando viene calpestata.

Il rumore pleurico è *inspiratorio ed espiratorio, si accentua con la pressione del fonendo* fino a scomparire perchè i foglietti si accollano (e nel mentre il paziente urla per il dolore). Non scompare con tosse (ma nemmeno i rumori alveolari scompaiono con la tosse, però almeno sappiamo che se scompare non si tratta di rumore da versamento).

esempio :

crepitii in base sinistra

suono ottuso

soffio bronchiale

rumori per lo più inspiratori

febbre, ma no dolore

è pleurite o polmonite ??

Studente fa una domanda sulla presenza dell'ottusità, il prof risponde che è presente sia in polmonite che pleurite però.

Domanda sul FVT: è ridotto. Dato che nella polmonite aumenta, siamo davanti a un caso di pleurite. Però all' Rx non viene mostrato versamento.

Semeiologicamente: polmonite, ma visto il FVT ridotto il paziente aveva una polmonite e anche un versamento, magari minimo dato che l'Rx non l'ha evidenziato.

Domanda sull'utilità di far cambiare decubito al paziente :

Il prof risponde che solo se si tratterà di un versamento libero in addome noteremo uno spostamento del liquido, normalmente data la pressione negativa il versamento si distribuirà lungo la linea di Damoiseau-Ellis. Aggiunge che questa metodica va bene per l'esame obiettivo dell'addome, ma che per il torace è pressochè inutile.

DIAGNOSTICA DEI VERSAMENTI PLEURICI

- **Anamnesi ed esame obiettivo;**
- **Radiologia tradizionale e TC:** quest'ultima nel sospetto che ci sia qualcosa a livello del parenchima, che in caso di versamenti molto estesi non è praticamente visibile all'Rx);
- **Ecografia:** utile per localizzare piccoli versamenti e per guidare le manovre di toracentesi, mi permette di vedere l'aspetto della pleura (ispessita, mammellonata...);
- **Toracentesi:** quando gli esami non ci danno sufficienti informazioni. Possibili complicanze: pneumotorace (se buchiamo il polmone), emotorace di varia entità (ma difficile: bisogna appoggiarsi sulla costa inferiore e il vaso decorre sotto la costa superiore quindi è molto difficile centrare il vaso), edema polmonare da riespansione rapida nel caso venga prelevato troppo liquido. Il limite prelevabile è circa 2L;
- **Esame del liquido pleurico;**
- **Biopsia** possibilmente TC-guidata quando compaiono lesioni identificabili. Va molto bene per lesioni tubercolotiche, non va troppo bene per verificare il sospetto di metastasi. Una volta si utilizzava la biopsia "alla cieca", con un ago dentellato che si infilava –nel sospetto di un interessamento esteso, ad es. nella tubercolosi- ed estraendolo si otteneva un pezzettino di tessuto;
- **Videotoracosopia;**
- **Broncoscopia:** nel sospetto di neoplasia;
- **Biopsia chirurgica:** a torace aperto, sempre più rara;
- **Prove di funzionalità respiratoria** (spirometria): valutazione delle ripercussioni funzionali di un versamento pleurico.

TEST INVASIVI

- **Agobiopsia alla cieca con ago di Cop** : Per la diagnosi di malattie con interessamento pleurico diffuso (TB, neoplasie) Risulta usualmente non diagnostica quando è negativa la citologia;
- **Toracosopia** (consente una biopsia a cielo aperto, mirata): Visualizzazione diretta. Principale metodo nelle neoplasie pleuriche sospette con citologia negativa (95%);
- **Biopsia chirurgica** rara ormai;
- **Broncoscopia** a completamento degli accertamenti soprattutto quando si sospetta che il versamento sia secondario a una neoplasia o a un problema del parenchima.

IMMAGINI :

- (slide 30) Versamento distribuito lungo la linea di Damoiseau-Ellis
- (slide 33) Versamento con distribuzione orizzontale, sicuramente sarà dovuto alla presenza di aria nel polmone.

!!! Il buon Ferrari ammonisce dicendo che lui NON CI SPIEGHERÀ LE POLMONITI, MA CHE CE LE CHIEDERÀ !!!

PLEURITI PARAPNEUMONICHE

Le pleuriti parapneumoniche sono presenti in più del 40% dei casi delle polmoniti.

Versamento di entità variabile (può essere inapprezzabile o molto abbondante)

Colore: generalmente giallo paglierino. Può sfociare in un empiema

Esito:

- risoluzione completa spontanea (con terapia medica);
- risoluzione spontanea con aderenze (nonostante la terapia medica);
- evoluzione complicata con necessità di eseguire toracentesi;
- evoluzione complicata con necessità di drenaggio;
- Eziologia: *S. Pneumoniae* (frequente); *S. Aureus*; Gram- (*E. Coli* e *P. Aeruginosa*) frequente; anaerobi (anziani, alcolisti, AIDS). In ospedale, *Serratia*, *Klebsiella*, *Enterobacter*.

Da notare che mentre le polmoniti non danno esiti, ma restituiscono ad integrum, molto spesso, le pleuriti essudative parapneumoniche, danno esiti cicatriziali e aderenziali per la deposizione di fibrina tra le pleure.

Pleurite (distinzione storica):

- secca : irritazione, sfregamento. Spesso evolve verso versamento perchè c'è infezione, ma possibile una pleurite secca e basta e una pleurite secca non parapneumonica (non da ulteriori spiegazioni.....)
- essudativa

domande

- *qualche delucidazione sul dosaggio dell'amilasi. Risponde che non è un esame di routine. Si fa quando c'è sospetto o una sicura neoplasia esofagea, aggiunge che è necessario che le due cavità comunichino a causa della neoplasia.*
- *Pseudocisti e versamenti. Le pseudocisti danno versamento quando si rompono in peritoneo, quando il liquido risale nella pleura.*
- *Linea di Damoiseau-Ellis. Dipende da pressioni e capillarità. Disposizione favorita dagli essudati ma è così anche per i trasudati. Disposizione orizzontale del liquido pretende che ci sia (anche pochissima) aria.*

Lezione di Pneumologia del 23/4/2014 (1)

Sbobinatore: Poletto Elena. Revisore: Castellani Roberta.

Argomento: Interstiziopatie - parte 1.

Professore: .

INTERSTIZIOPATIE POLMONARI

Argomento molto difficile, margini poco delimitati, c'è una quantità notevolissima di condizioni con presentazione, patogenesi ed eziologia diverse.

L'interstizio polmonare

Siamo abituati a considerare l'interstizio polmonare quella parte tra l'alveolo e il capillare o tra un alveolo e l'altro, che sicuramente è l'interstizio del polmone ma in realtà l'interstizio è una cosa più vasta e comprende:

- l'interstizio broncovasale che circonda i bronchi, le arterie e le vene che li separa dalla radice, i grossi vasi o le grosse vie aeree fino ai bronchioli respiratori;

- l'interstizio parenchimale, situato tra due pareti alveolari o tra l'alveolo e il capillare;
- l'interstizio subpleurico: situato al di sotto della pleura e nei setti interlobulari.

Tutte queste strutture non si vedono usualmente alla TAC o alla radiografia tradizionale, cioè normalmente è radiologicamente muto, a meno che non cambino il loro volume e la loro densità.

Ad esempio nell'edema polmonare l'interstizio si vede piuttosto bene, in particolare si vede bene l'interstizio peribroncovasale tant'è che è considerato uno dei segni radiologici dell'edema polmonare. Oppure, un altro esempio, nel caso vi sia un processo fibrosante si vede anche a livello del parenchima.

Le patologie che possono interessare questo comparto sono un gruppo estremamente vasto, che può comprendere di tutto, può essere un problema dinamico, neoplastico, un'infezione e poi invece le interstiziopatie vere e proprie che sono quelle che considereremo.

Definizione

Le malattie interstiziali (in letteratura sono spesso definite malattie interstiziali diffuse del polmone letteratura) rappresentano un eterogeneo gruppo di patologie polmonari caratterizzate da un'infiltrazione diffusa delle pareti alveolari (e non solo) da parte di cellule infiammatorie o maligne, tessuto connettivo proliferante in eccesso o eccesso di liquidi.

Sebbene il termine interstiziale sia usato comunemente poiché l'evento di maggior rilievo è costituito dal coinvolgimento dell'interstizio, esiste anche un coinvolgimento dell'epitelio e dello spazio alveolare, e talora dei bronchioli respiratori.

È una definizione utile perché ci pone davanti alla necessità clinica di considerare tutte queste patologie ma lo svantaggio è che non riusciamo a porre dei confini di un campo estremamente vasto di condizioni.

Esempi di cause di interstiziopatie polmonari:

- patologie infettive
- neoplastiche: il carcinoma broncogeno, le metastasi con la linfangite carcinomatosa, leucemia/linfoma;
- circolatorie emodinamiche/emodinamiche: principalmente l'edema polmonare;
- occupazionali: da polveri organiche o inorganiche;
- da agenti fisici: radiazioni, tossicità da O₂;
- da farmaci;
- metaboliche;
- congenite;

- da causa ignota: sarcoidosi, emosiderosi polmonare idiopatica, polmoniti interstiziali idiopatiche, polmoniti interstiziali associate a collagenopatie.

Dunque, dal punto di vista clinico, di fronte ad un'interstiziopatia dovremmo prendere in considerazione tutte queste cause, ma nel tentativo di restringere un po' il campo (pur rimanendo comunque vasto) è meglio utilizzare una seconda definizione che il professore preferisce:

Gruppo eterogeneo di patologie polmonari non infettive, non neoplastiche, non da causa emodinamica, aventi in comune l' infiltrazione diffusa delle pareti alveolari da parte di cellule infiammatorie, tessuto connettivo proliferante, con un concomitante interessamento dell'epitelio, dello spazio alveolare e talora dei bronchioli respiratori (normalmente quando uno pensa alle interstiziopatie le associa a qualcosa che assolutamente ed esclusivamente interessa quella piccola parte del polmone ma in realtà molto spesso non è così).

Si tratta in genere di patologie di tipo cronico che possono manifestarsi (raramente) anche acutamente ma solitamente esordiscono in modo subdolo, evolvendo lentamente nell'arco di mesi o anni.

Epidemiologia

Prevalenza: 5-15 casi/100.000 abitanti: probabilmente è una considerazione di sottostima perché non sono patologie frequenti, ma non costituiscono neanche una patologia rara.

Classificazione

Consideriamo una **prima classificazione** (ci sono tante classificazioni) che suddivide le interstiziopatie in

® INTERSTIZIOPATIE POLMONARI DA CAUSA NOTA

A loro volta sottoclassificate in

- Granulomatose

- Da polveri organiche (le più comuni sono le alveoliti allergiche estrinseche che oggi vengono chiamate secondo la nomenclatura anglosassone "polmoniti da sensibilità", anche se non hanno nulla a che vedere con un meccanismo immunologico, con una reazione di tipo 1 e tra queste la più frequente è il polmone del contadino –Farmer's lung-)

- Da polveri inorganiche: è una malattia professionale da inalazione di berillio.

- Non granulomatose

- da polveri inorganiche ma che non producono un granuloma per es. la silicosi da silice;

- da vari farmaci (c'è una lista molto lunga di farmaci implicati);
- da radiazioni, anche se attualmente stanno diventando relativamente rare non sono diffuse a tutto il polmone ma solamente nella zona relativa all'eventuale radiazione.

® INTERSTIZIOPATIE DA CAUSA IGNOTA

- granulomatosi: la sarcoidosi
- Non granulomatosi:
 - polmoniti interstiziali idiopatiche che rappresentano un grosso capitolo esse stesse;
 - le interstiziopatie (meglio dire interstiziopatie e non fibrosi che è solo un aspetto dell'interstiziopatia) associate a malattie del tessuto connettivo;
 - vasculiti;
 - sindromi emorragiche polmonari;
 - alcune malattie ereditarie (neurofibromatosi, sclerosi tuberosa, altre);
 - altre condizioni: proteinasi alveolare, istiocitosi x, linfoangiomiomatosi, bronchiolite obliterante con polmonite in organizzazione – BOOP.

Non è facile classificare questo capitolo

Altra classificazione, forse un po' più sintetica, in cui si ha sempre la distinzione tra interstiziopatie da causa nota e non nota, ma poi queste non sono suddivise a loro volta in granulomatosi e non granulomatosi (un criterio puramente anatomico-patologico); in questo caso hanno preferito una classificazione secondo un criterio **eziopatogenetico**:

® INTERSTIZIOPATIE DA CAUSA NOTA

- Malattie del connettivo: tutte le patologie connettivali possono dare un interessamento dell'interstizio polmonare e sicuramente la sclerodermia è una delle condizioni che più frequentemente può interessare l'interstizio;
- Interstiziopatie occupazionali: inalazione di berillio, l'asbestosi (che nella prima classificazione era compresa tra le interstiziopatie da causa nota non granulomatosi)
- Interstiziopatie da farmaci:
 - da amiodarone
 - da nitrofurantoina
 e molti altri farmaci;
- Ambientali: tre queste, che in parte si potrebbero classificare tra le occupazionali, si ha per esempio la polmonite da ipersensibilità (che prima avevamo classificato

come granulomatosa da inalazione di polveri organiche), di cui una delle forme più frequenti è il polmone del contadino.

® INTERSTIZIOPATIE DA CAUSA NON NOTA

- polmoniti interstiziali idiopatiche: IPF, NSIP e altre;
- malattie granulomatose, tra le quali c'è la sarcoidosi;
- altre (vasculitiche, eosinofile).

Vediamo una terza classificazione, molto simile alla seconda, che è la **classificazione attuale** (in realtà è del 2002 ma non è cambiata sostanzialmente) proposta dalla Società Europea delle Malattie dell'Apparato Respiratorio e dalla Società Americana di Malattie del Torace:

® causa nota;

® forme idiopatiche (da causa non nota) che comprende principalmente le polmoniti interstiziali idiopatiche;

® forme granulomatose, principalmente la sarcoidosi ;

® altre.

(per il professore quest'ultima è un po' a random preferisce la prima o la seconda classificazione)

Di tutte queste (ce ne sono tantissime, qualcuno dice ci siano circa 100 condizioni che ricadono nelle interstiziopatie del polmone) dobbiamo ricordare le **forme più frequenti** (ovviamente non possiamo ignorare le forme rare ma non le analizzeremo in dettaglio – *in pratica non dobbiamo sapere in dettaglio le forme rare per l'esame*).

Queste sono le forme più frequenti secondo il registro italiano delle interstiziopatie polmonari (anche qui ovviamente dipende dalla casistica):

- le **polmoniti interstiziali idiopatiche**: la più frequente tra tutte è la fibrosi polmonare idiopatica (IPF), un'altra forma abbastanza frequente è la polmonite interstiziale idiopatica non specifica (NSIP), non la tratteremo in dettaglio il prof la cita solo);
- **pneumoconiosi**: malattie professionali da inalazione di polveri inorganiche, come l'asbesto la silice la polvere di carbone;
- la **sarcoidosi**;
- le **polmoniti da ipersensibilità** (o alveoliti allergiche estrinseche, ma quest'ultima è una terminologia ormai non più in uso);

- le **interstiziopatie associate a malattie del connettivo** che sono un grosso capitolo non solo per estensione ma anche per frequenza; sclerodermia, AR, Sjogren, Lupus, sono tutte condizioni che possono presentare un interessamento dell'interstizio.

Più di 100 entità quindi possono manifestarsi come interstiziopatie polmonari diffuse, ma quelle più frequenti sono una decina e queste sono le condizioni che dobbiamo innanzitutto tenere presenti (le altre sono per gli specialisti).

Secondo il risultato un'altra casistica le più frequenti risultano essere:

- sarcoidosi;
- fibrosi polmonare idiopatica;
- pneumoconiosi: inalazioni da polveri inorganiche un tempo estremamente diffuse, come l'asbestosi e la silicosi;
- polmoniti da ipersensibilità, un delle più frequenti è il polmone del contadino;
- patologia associata alle malattie del collagene;

A queste, che sostanzialmente sono le stesse citate sopra, si aggiungono:

- interstiziopatie da farmaci;
- granulomatosi a cellule di Langerhans, che è molto più frequente di quel che si pensa;
- edema, sostanzialmente la causa più frequente per lo meno di un interessamento acuto dell'interstizio (edema emodinamico e edema polmonare)
- diffusione linfangitica di alcuni tumori non solo del polmone ma anche provenienti da altre sedi quindi metastatici

Queste ultime due condizioni, che inizialmente il prof non aveva citato per comodità e per un tentativo di restrizione del vastissimo capitolo delle interstiziopatie polmonari, in realtà non possiamo non considerarle a fronte di un quadro di interstiziopatia polmonare.

[riferimento al film Casablanca: nel film c'è un omicidio e un poliziotto va dal capo della polizia e chiede cosa dobbiamo fare e il capo risponde "*arrestate i soliti sospetti*"! è ciò che dovremmo fare noi: prima di perderci in un'estensiva disamina di tutte le possibili condizioni che conducono alle interstiziopatie polmonari dobbiamo sempre considerare in primo luogo alle forme più frequenti]

Quando si presenta un paziente con una sospetta interstiziopatia polmonare qual è la **procedura diagnostica**?

Le prime cose da considerare sono il sesso e l'età.

Età:

• se il soggetto è relativamente giovane dobbiamo considerare principalmente la sarcoidosi e valutare se è presente una malattia del connettivo;

• se il soggetto ha più di 50 anni dobbiamo considerare le polmoniti interstiziali idiopatiche e in particolare la fibrosi interstiziale idiopatica.

Sesso:

• se è una femmina dobbiamo innanzitutto considerare la possibilità che vi sia una malattia del connettivo, oppure una linfoangioleiomiomatosi (è però una forma molto rara) che è quasi esclusivamente appannaggio del genere femminile;

• se è un maschio consideriamo problemi di tipo occupazionale o una polmonite interstiziale idiopatica.

Quindi semplificando, in una donna relativamente giovane dobbiamo indirizzarci subito sulla presenza di una patologia del connettivo associata, in un uomo relativamente anziano invece ci indirizziamo verso IPF.

Poi dobbiamo indagare su **fattori ambientali** e **occupazionali** che possono causare interstiziopatia.

Esempi di interstiziopatie da esposizione professionale:

- asbestosi condizione meno frequente di un tempo quando l'asbesto veniva utilizzato come isolante, per es. nell'industria navale, ferroviaria, ecc.;
- inalazione di polveri inorganiche: la silice cristallina sostanzialmente nei minatori;
- interstiziopatie da inalazione di polveri di carbone: meno evolutiva rispetto alle forme di inalazione da silice;
- berillio

Esempi di esposizioni ambientali, che possono anche essere considerate in alcune condizioni da esposizioni professionali:

1. Da funghi e batteri:

- *POLMONE DEL CONTADINO*: malattia polmonare legata all'inalazione di spore (un tempo si ritenevano miceti attualmente si considerano batteri come per es. il *thermoactinomyces vulgaris*)

Questi microorganismi si sviluppano per esempio nel fieno quando non è ben asciugato e quindi viene silato ancora un po' umido; nell'ambiente caldo-umido i microorganismi si riproducono notevolmente. Quando poi il contadino tirerà via il fieno si libera una quantità notevole di spore che lui inala; l'inalazione delle spore può produrre quadri clinici diversi:

- forma **acuta**: è il quadro clinico in assoluto più frequente, e assomiglia molto a una polmonite o a una bronchite acuta con febbre, senso di malessere generale, tosse non produttiva, tant'è che spesso viene scambiato per un'infezione delle prime vie respiratorie o per una bronchite; si risolve spontaneamente;
- forma **subacuta**: i sintomi sono meno evidenti, si sviluppano più lentamente, ma comunque rapporto abbastanza evidente con l'esposizione acuta al microorganismo;
- forma **cronica**: questi soggetti si presentano con una interstiziopatia già in fase avanzata o addirittura qualche volta in fase fibrosante (l'interstiziopatia non sempre è fibrosante: si associa a fibrosi, può diventare esclusivamente fibrosante ma nelle prime fasi può avere una componente infiammatoria).

Altre forme:

- *DA FLUIDO DI LAVORAZIONE DEI METALLI (Metal working fluid)*: per es. per dare una certa forma a un metallo si usano dei liquidi che raffreddano gli strumenti altrimenti lo strumento stesso si rompe; questi fluidi vengono dispersi nell'ambiente, inalati molto spesso possono essere contaminati da batteri non tubercolari. Possono produrre una patologia acuta in alcuni casi e in altri un quadro di interstiziopatia cronica;
- *POLMONE DA VASCHE IDROMASSAGGIO (Hot tub lung)*: nel vapore che si disperde possono esserci dei micobatteri che determinano in seguito a inalazione cronica lo sviluppo della patologia;
- *POLMONITE ESTIVA (Summer type pneumonitis)*.

2. Da proteine animali:

- *MALATTIA POLMONARE NELL'ALLEVATORE DI UCCELLI*: relativamente frequente dalle nostre parti (causata da uccelli di piccola taglia o anche da allevamento tipo polli); ci sono degli Ag proteici contenuti negli escrementi degli animali, ma anche nelle piume che possono produrre interstiziopatia polmonare dopo esposizione a lungo termine.

3. Da agenti chimici: da isocianati (quasi completamente tolti dalla produzione industriale).

Il **polmone del contadino** tra tutte queste forme è sicuramente la causa più frequente, non tanto la forma cronica ma quella acuta: circa il 5% della popolazione addetta ne è affetta anche se non viene quasi mai diagnosticata perché è poco conosciuta.

Quindi dopo aver considerato l'età, il sesso del soggetto, e aver indagato eventuali fattori occupazionali/ambientali dobbiamo analizzare anche il **pattern clinico**, se è acuto/subacuto/cronico.

Le malattie dell'interstizio polmonare come le abbiamo definite tendono ad avere un andamento subacuto o addirittura cronico ma non si può non considerare che ci sono anche altre situazioni:

-in caso di forma acuta dobbiamo considerare infezioni;

-in caso di forma subacuta dobbiamo considerare la polmonite da ipersensibilità (malattia polmonare del contadino) e sarcoidosi (può avere esordio acuto ma più frequentemente subacuto);

-per quanto riguarda le forme croniche (situazione più frequente) dobbiamo considerare le forme associate a malattie del collagene, farmaci, pneumoconiosi, sarcoidosi e le polmoniti interstiziali idiopatiche di cui la più frequente è IPF (che per confonderci un po' viene anche chiamata polmonite interstiziale usuale).

Clinica

Nella stragrande maggioranza dei casi dunque il problema è cronico o comunque subacuto, ad esordio insidioso.

I sintomi sono quelli tipici delle malattie respiratorie:

- dispnea a riposo o da sforzo: in quest'ultimo caso bisogna cercare di dare una gradazione alla dispnea stessa, cioè se si tratta di un sintomo indotto da sforzi lievi come vestirsi oppure da sforzi intensi come correre;
- tosse parossistica (non necessariamente parossistica, qualche volta è non particolarmente fastidiosa), non produttiva, poco responsiva ad antitussigeni;
- raramente sono presenti sintomi sistemici, a meno che non si tratti di una patologia associata a una malattia del connettivo, nel qual caso si ha sicuramente il coinvolgimento sistemico;
- in fase avanzata sintomi di insufficienza respiratoria e eventualmente i segni di scompenso destro.

Obiettività:

- la prima cosa da cercare specialmente in una donna relativamente giovane è se ci sono i segni di una patologia associata del connettivo quindi per es. a livello articolare;
- ippocratismo digitale nel 25-50% dei casi: sono le cosiddette "dita a bacchetta di tamburo", chiamate così perché l'ultima falange è caratterizzata da un rigonfiamento;
- spesso l'unghia è a vetrino di orologio cioè è curva, tonda, ciò è dato probabilmente da un aumento della circolazione capillare a livello delle estremità, un fenomeno che si verifica sia a livello delle dita che a livello polmonare;
- possono essere presenti segni di scompenso destro;
- rumori polmonari secchi tipo "velcro" tele inspiratori confinati alle basi polmonari (in fase iniziale), che si estendono in fase avanzata a tutto il polmone. Non si sentono in tutte le interstiziopatie, sono presenti in quelle di tipo fibrosante, di cui la IPF ne è il paradigma, mentre per esempio nella sarcoidosi a meno che non sia in fase avanzata non si sente nulla.

Dal punto di vista obiettivo quindi i segni sono relativamente modesti, la cosa più importante è forse escludere i segni clinici oggettivi di una malattia del connettivo e poi auscultare con attenzione per individuare eventuali rumori tipo velcro.

Laboratorio

Dal punto di vista laboratoristico, una parte importante consiste nel ricercare **marker di una patologia connettivale** associata che comprendono, oltre i segni generali di flogosi (la VES, la PCR), gli ANA, gli anticorpi caratteristici della sclerodermia, della sjogren e della polimiosite (anti-Sc170, anti-SSA/Ro, anti-SSB/La, ecc.).

In ogni caso bisogna fare degli **esami generali**:

- bisogna osservare con attenzione i livelli di calcio sierico: un loro aumento è spesso associato alla sarcoidosi perché in questa patologia il granuloma sarcoideo tende a convertire la vitamina D da forma inattiva a forma attiva (i primi casi della patologia sono stati descritti in Inghilterra in soggetti che erano stati al mare e avevano un improvviso aumento del calcio);
- poi è importante osservare anche gli enzimi epatici (i *liver function tests* fanno parte degli esami di routine): la sarcoidosi (*DOBBIAMO STUDIARCELA DA SOLI!*) si associa a un interessamento epatico che esita in un quadro colostatico perché il granuloma tende ad interessare lo spazio portale;
- dalle slide altri esami generali di routine: emocromo, urea e creatinina e elettroliti.

Per indagare se ci sono fenomeni di ipersensibilità polmonare si valutano le **precipitine sieriche**: sono anticorpi verso alcuni antigeni (per es. anti-microsporafeni, anti-aspergillo, anti-deiezione di piccioni), sono anticorpi precipitanti indicatori dell'esposizione del soggetto a quell'Ag, non sono indicatori di malattia.

Esami strumentali

- Radiografia
 - CRX (radiografia del torace convenzionale)
 - HRCT (TAC ad alta risoluzione)
- Test di funzione respiratoria
 - PFT (spirometria)
 - Test da sforzo cardiopolmonare
- Lung sampling (rappresentano un capitolo in realtà a parte rispetto alle indagini strumentali)
 - BAL: si ricercano alcune cellule indicative della patologia a livello del liquido di lavaggio broncoalveolare;
 - Biopsia polmonare (broncoscopia con biopsia TB, chirurgica): ricerca un pezzetto di polmone per fare l'indagine istologica.

Radiografia del torace (CRX)

È il primo esame che si fa sempre e qualche volta è l'esame che ci permette di evidenziare la presenza di un'interstiziopatia.

Presenta tuttavia dei limiti, infatti in pazienti sintomatici che hanno una sicura malattia dell'interstizio nel 10-15% dei casi la radiografia è normale.

La sensibilità quindi è relativamente bassa, circa dell'80% (per il prof forse anche più bassa) e altrettanto bassa la specificità.

Una diagnosi affidabile si ottiene solo nel 23% dei casi circa, quindi è indubbiamente il primo esame che si fa anche se non ci dice molto, pertanto si passa quasi subito alla TAC.

A livello polmonare i quadri principali sono

ü Quadro da riempimento dell'alveolo: immagini dense la cui caratteristica principale è il broncogramma aereo;

[altre caratteristiche di questo quadro dalle slide:

- consolidamento diffuso,
- rosette acinari,
- 'silhouetting', cioè obliterazione delle normali strutture,
- forme similnodulari dai bordi poco definiti]

1. Quadro da infiltrati interstiziali, tipico ad es. dell'edema polmonare ma anche di alcune interstiziopatie, possiamo dividerli in:

- quadro nodulare;
- reticolare o lineare;
- misto (reticolo-nodulare);
- nell'ambito della radiografia tradizionale, ma ancor meglio con la TAC, possiamo poi distinguere *honeycombing* (a nido d'api): piccole cisti di dimensioni relativamente regolari (appaiono come buchetti più scuri) che derivano da un processo fibrosante che stira alcune strutture vicine agli alveoli;
- cisti vere e proprie (più grandi di quelle dell'honeycombing) e bronchiectasie da trazione;

- *ground glass opacities* (opacità a vetro smerigliato): meno densa di quella che deriva dall'interessamento dell'alveolo vero e proprio, si ritiene sia dovuta a un diffuso interessamento interstiziale.

Tomografia assiale computerizzata ad alta definizione (HRCT)

La macchina riesce a vedere uno strato estremamente sottile del parenchima polmonare: abbiamo le stesse immagini dell'Rx, ma molto molto più chiare.

Quindi dobbiamo indagare con questa tecnica:

- qual è il pattern dominante:

Âž reticolare

Âž nodulare

Âž quadro reticolo- nodulare

Âž zone di consolidamento, molto bianche se sono da riempimento alveolare, oppure quelle da opacità a vetro smerigliato con attenuazione dei raggi quindi meno evidente ma comunque riconoscibile;

Âž enfisema (che ricordiamo può associarsi a malattie dell'interstizio) e cisti (attenuazione inferiore dei raggi).

- dove il processo è localizzato:

Âž a livello del centro lobulo

Âž a livello perilinfatico

Âž casuale

- stabilire se c'è un interessamento principale delle zone polmonari superiori o di quelle inferiori; per esempio le IPF hanno un interessamento principalmente delle zone inferiori mentre la sarcoidosi e alcune polmoniti da ipersensibilità danno prevalente interessamento delle zone delle zone superiori;

- se vi è un interessamento delle regioni centrali del polmone o delle regioni perifeche: per es. le IPF dà caratteristicamente un interessamento periferico sub pleurico, sarcoidosi invece un interessamento delle zone più centrali;

- eventuali informazioni aggiuntive: se esiste un coinvolgimento pleurico, se è presente una linfadenopatia (tipica delle fasi iniziali della sarcoidosi, mentre nella IPF non c'è quasi mai come nelle interstiziopatie associate a malattie del connettivo) e se ci sono delle bronchiectasie da trazione.

Esempi di quadri (vedi figure nelle slide):

1) fibrosi polmonare idiopatica: si vedono le opacità a reticolo d'api, con piccole cisti di diametro relativamente regolare, poi ci sono le bronchiectasie da trazione riconoscibili dalla pareti di cui tipicamente si nota l'ispessimento (nelle cisti dell'honeycombing non si vede la parete), sono interessate principalmente le zone sub pleuriche la parte centrale è relativamente risparmiata.

2) DIP (polmonite interstiziale desquamativa) siamo nella parte basale del polmone, relativo risparmio a livello sub pleurico, non ha una disposizione periferica come la figura sopra e c'è pochissimo honeycombing mentre ci sono bronchiectasie da trazione.

3) Pattern ground glass:

si vedono aree grigie non così marcatamente bianche come nel riempimento alveolare. Condizioni nelle quali possiamo avere un pattern di questo tipo: HIP, DIP, NSIP, PAP, DAH, PCP pneumonia.

È difficilmente affrontabile anche da uno specialista una condizione di questo tipo per questo motivo dovrebbe esserci il contributo di un clinico, di un radiologo e di un anatomo-patologo.

4) Quadri cistici:

- Immagine in alto a sx: cisti con cercine molto sottile, potrebbe esserci un istiocitosi a cellule di Langhans che può essere caratterizzata da un interessamento cistico del polmone;

- Imm in alto a dx: bronchiectasie non da trazione, si vedono i diaframmi quindi siamo nelle regioni basali, bronchi dilatati (per vedere se sono ingranditi si cercano i vasi, il rapporto dovrebbe essere di 1:1) con parete ispessita;

- In basso a dx: interessamento degli apici;

- in basso a sx: enfisema.

Quindi ricapitolando abbiamo visto qual è il pattern principale(riempimento alveolare, ground glass, reticolo-nodulazione o nodulazione, l'honeycombing), se è distribuito prevalentemente alle ragioni basali o superiori, se ha un interessamento mantellare o centrale e se alla radiologia si associano altri segni in particolare:

- Se c'è versamento pleurico: può essere presente in molte condizioni, come malattie del collagene o carcinomatosi;

- se c'è adenopatia: per es. adenopatia mediastinica caratteristica della sarcoidosi ma potrebbe essere anche un linfoma, amiloidosi, berilliosi, silicosi;

- se c'è scompenso cardiaco es. linee B di Kerley.

Test della funzione respiratoria (vedi slides)

Ci danno un'indicazione funzionale (NON diagnostica!) e sono molto utile anche nel follow-up del paziente, evidenziano un quadro restrittivo caratterizzato da diminuita capacità polmonare totale, CPT, che è il marker che definisce la restrizione (tutti i volumi sono ridotti).

Ci sono quadri di interstiziopatie di tipo misto (non sono molte) ostruttivo-restrittive e saranno caratterizzate da riduzione dell'indice di Tiffenau e riduzione della CPT. Un quadro di questo tipo si può riscontrare nella sarcoidosi o nell'istiocitosi a cellule di Langerhans, perché possono interessare il bronco dando anche un quadro ostruttivo.

Biopsia polmonare(verrà trattata nella prossima lezione).

Lezione di Pneumologia del 30/4/2014 (1)

Sbobinatore: Sartorelli Marianna. *Revisore:* De Conti Giorgia.

Argomento: INTERSTIZIOPATIE - 2[^] PARTE.

Professore: .

Lezione di Pneumologia del 30/04/2014

Prof. Ferrari

Sbobinatore Marianna Sartorelli

Revisore Giorgia De Conti

INTERSTIZIOPATIE POLMONARI – SECONDA PARTE

La lezione scorsa abbiamo classificato l'interstizio in broncovasale, parenchimale e subpleurico.

Alcune patologie possono interessare questa porzione dell'apparato respiratorio (interstizio) che di solito non è visibile dal punto di vista radiologico ma che lo diviene quando viene o imbibita dal liquido o "aumentata" per altro motivo.

La classificazione che vi ho proposto è quella che classifica le interstiziopatie da causa nota e da causa non nota e in entrambe queste sezioni abbiamo distinto la patologia granulomatosa da quella non granulomatosa.

Comunque avevamo cercato di limitare questo campo enormemente vasto ad alcune condizioni che possono interessare l'interstizio e che noi dobbiamo considerare dal punto di vista clinico, e abbiamo eliminato per semplicità la patologia infettiva, neoplastica e alterazioni interstiziali che riconoscevano una causa emodinamica (scompenso cardiaco).

Nelle interstiziopatie polmonari possono essere annoverate più di un centinaio di patologie, ma per fortuna alla fine quelle che assolutamente non possiamo dimenticare sono una decina, che dobbiamo conoscere nelle linee essenziali:

- sarcoidosi
- fibrosi polmonare idiopatica
- asbestosi e silicosi (definite, comprendendo anche altre situazioni, pneumoconiosi)
- polmoniti da ipersensibilità (la cui forma più paradigmatica è il *polmone del contadino*)
- patologia dell'interstizio associata a malattie del collagene
- patologia dell'interstizio legata all'assunzione di farmaci
- granulomatosi a cellule di Langerhans
- linfangite neoplastica, cioè la diffusione attraverso i linfatici del polmone di una neoplasia primitiva o secondaria
- problemi che conseguono a una mancanza di contrattilità del ventricolo sinistro, quindi edema polmonare

Un capitolo importante è costituito dalle polmoniti interstiziali idiopatiche.

(slide) Questa è una classificazione del 2002 che è stata poco modificata negli anni.

Si vedono:

- le malattie interstiziali del polmone da causa nota, come le patologie del collagene
- le malattie granulomatose, tra cui la sarcoidosi
- le polmoniti interstiziali idiopatiche, che noi avevamo classificato come interstiziopatie da causa non nota e non granulomatose

Le polmoniti interstiziali idiopatiche costituiscono un ulteriore ricco capitolo che però non posso pretendere che voi conosciate (*nel dettaglio*). Comunque da una parte c'è la fibrosi polmonare idiopatica e poi altre, come la polmonite interstiziale non specifica, la polmonite interstiziale acuta, la bronchiolite associata a patologia dell'interstizio, la cosiddetta COP o polmonite criptogenetica organizzata, la polmonite linfocitaria e la polmonite desquamativa.

Di questo gruppo quelle assolutamente più frequenti sono:

- Fibrosi polmonare idiopatica (IPF)
- Polmonite interstiziale non specifica (NSIP)

Queste costituiscono delle vere e proprie condizioni morbose. Parlare di fibrosi polmonare non ha alcun significato diagnostico, occorre la precisione della definizione.

(Insiste sul fatto che non vuole che le elenchiamo tutte all'esame, bastano le due più importanti)

FIBROSI POLMONARE IDIOPATICA:

Forma specifica cronica progressiva di polmonite interstiziale di origine sconosciuta che si verifica principalmente negli anziani. E' una patologia limitata al polmone e si associa a un quadro istopatologico e/o radiologico di polmonite interstiziale usuale (UIP).

La dizione clinica di fibrosi polmonare idiopatica corrisponde a una patologia specifica. Il quadro anatomopatologico è la polmonite interstiziale usuale che è caratteristica della IPF, ma non è affatto specifica di quest' ultima, perchè la si può trovare in alcuni casi di artrite reumatoide o di sindrome di Sjogren.

La UIP ha un quadro caratterizzato dall'honeycombing, dal processo fibrosante e dai foci fibroblastici e da un corrispondente quadro radiologico.

La definizione della fibrosi polmonare idiopatica richiede l'esclusione di altre forme di polmonite interstiziale, incluse altre polmoniti interstiziali idiopatiche. In realtà, con una lettura attenta della TC, si può fare una distinzione non difficilissima. Bisogna escludere anche le altre interstiziopatie, siano esse legate a malattie sistemiche o a esposizione ambientale o a medicazione.

Puo essere confusa con alcune forme di patologia del polmone associate a malattie sistemiche, ad esempio l'artrite reumatoide.

L'artrite reumatoide talvolta può avere un quadro radiologico e istopatologico di UIP per cui se il medico non va a cercare i segni clinici dell'artrite reumatoide potrebbe fare una diagnosi di fibrosi polmonare idiopatica che però risulterebbe errata, perchè la fibrosi polmonare idiopatica è per definizione una malattia esclusivamente confinata al polmone.

Se ci sono manifestazioni cliniche suggestive di una Sclerodermia, raramente di un Sjogren o di una artrite reumatoide, allora si parla di interessamento polmonare di queste collagenopatie.

L'incidenza è di circa 10 casi ogni 100.000 persone per anno per gli uomini e un po' meno per le donne, e la prevalenza è di circa 20 casi ogni 100.000 persone, quindi non è una malattia frequente ma neppure particolarmente rara.

La causa non è nota. Ci sono dei fattori di rischio potenziali o comunque dei fattori di rischio associati a questa patologia:

- 1) Il fumo di sigaretta sicuramente costituisce un fattore di rischio per lo sviluppo della fibrosi polmonare idiopatica. Sembra abbastanza strano perché il fumo di sigaretta produce l'enfisema che è un quadro di rarefazione del polmone e in alcuni soggetti, viceversa, produce un quadro che è di fibrosi, di aumento della densità del polmone e in alcune persone addirittura coesistono (e se ne vedono spesso) enfisema e fibrosi.
- 2) Possibile esposizione ambientale: ci sono alcune interstiziopatie che possono essere acute, subacute o croniche che possono portare a un processo polmonare fibrosante. In realtà il quadro anatomopatologico, radiologico e talora anche clinico risulta diverso. Però direi che una precisa esposizione ambientale non è mai stata convincentemente associata alla fibrosi polmonare idiopatica.
- 3) alcuni agenti infettanti di tipo virale: EBV, citomegalovirus, alcuni ceppi di herpes virus sono stati documentati all'interno delle lesioni del polmone dei soggetti con fibrosi polmonare idiopatica, ma non è chiaro se siano organismi che sovrainfettano un soggetto nel quale chiaramente le difese del polmone si sono ridotte per lo scompaginamento dell'architettura o se siano effettivamente la causa.
- 4) Reflusso gastroesofageo: è stato considerato ad esempio nella genesi dell'asma bronchiale e della tosse cronica. Nell'asma bronchiale io sono convinto che sia un fattore scatenante ma che non esista un asma da reflusso, come sono convinto che possa essere un fattore aggravante nella fibrosi polmonare idiopatica ma che non possa essere un vero fattore eziologico o di rischio.

(Poi non si sa mai cosa venga prima: un soggetto con aumentata pressione toracica tende ad avere maggior probabilità di reflusso quindi non si sa se sia un problema che viene prima oppure dopo come conseguenza)
- 5) Ci sono sicuramente dei fattori genetici, perché esiste ad esempio la fibrosi polmonare familiare, però sono casi rarissimi, meno del 5% dei pazienti.

Alla fine non si conosce la causa, quindi possiamo fare solo delle ipotesi, che sono quelle che si fanno per molte patologie di cui non si hanno ancora chiari la patogenesi e i fattori causali. Si pensa che ci possa essere una predisposizione genetica, un qualche fattore predisponente.

Il soggetto predisposto nascerebbe con un polmone normale ma l'interazione con stimoli definiti genericamente fibrogenici (l'incontro dei geni con l'ambiente) produrrebbe la malattia.

Anche la patogenesi non è chiarissima. Negli anni passati “andava di moda” il modello infiammatorio, cioè si riteneva che all’ inizio ci fosse una flogosi (anche se non era chiaro cosa la scatenasse) che poi si trasformava in un processo riparativo fibrogenico. Questa ipotesi è durata fino agli anni 2000.

Dagli anni 2000 in poi è stato maggiormente accettato il modello fibrogenico, cioè che non ci sia un processo flogistico all’ inizio, ma che la IPF sia una malattia da produzione di collagene e fibrosi già al suo esordio.

In effetti è probabile che sia così perchè ci sono molti motivi per non considerare buona l’ipotesi infiammatoria:

- se si prende un pezzo di polmone di questi soggetti l’infiammazione non è la caratteristica istopatologica che predomina. Si trova una alveolite, ma potrebbe essere anche una risposta aspecifica ad esempio a noxae come il fumo di sigaretta.

- per lo sviluppo di un processo fibrosante non è necessario che all’inizio ci sia un processo flogistico.

- c’è evidenza clinica che se si utilizzano indicatori di infiammazione e si correlano con lo stadio di sviluppo della fibrosi polmonare idiopatica o del suo corrispettivo isto-radiologico (UIP) non si trova una relazione stretta.

- infine, la terapia anti infiammatoria non si è dimostrata utile nel migliorare l’evoluzione della malattia, cioè i corticosteroidi e gli immunosoppressori non sono efficaci.

Nel passato, il trattamento della fibrosi polmonare idiopatica era basato sugli steroidi e se c’erano riacutizzazioni veniva aumentata la dose degli steroidi stessi. Successivamente sono stati fatti degli studi controllati che hanno dimostrato che questi farmaci non hanno nessun effetto sull’evoluzione della malattia.

Qualcuno li usa ancora quando non sa più “che pesci pigliare” ma in effetti nelle fasi croniche non hanno senso, proprio perchè è emersa sempre di più l’evidenza che si tratti di un processo fibrosante dall’inizio.

Quindi sarebbe una patologia della riparazione tissutale.

Nella fibrosi polmonare idiopatica avviene uno scompaginamento.

Ci sarebbe il danno dell’epitelio e poi ci sarebbe la fase della riparazione.

Nella IPF per l’appunto (è una delle teorie) succederebbe che dopo la fase del danno (danno che non è conosciuto, possono essere noxae diverse) si avrebbe attivazione principalmente degli pneumociti di tipo 2, che produrrebbero un ambiente antifibrinolitico, pro-coagulante, attraverso ad esempio fattori tissutali di inibizione del plasminogeno (PAI-1 e PAI-2). Dall’altra parte sempre gli pneumociti di tipo 2 produrrebbero sostanze come TNF- α , TGF- β , PDGF i quali interverrebbero nel

richiamo, attivazione e trasformazione dei fibroblasti. Avrebbero un'azione sul fibroblasta promuovendone la migrazione, la proliferazione e la trasformazione in miofibroblasta.

Probabilmente la produzione da parte dei fibroblasti di alcune sostanze, quali gelatinasi, causerebbe danno alla membrana basale, che è il punto di riferimento per la ricostruzione dell'alveolo. Se manca la membrana basale è difficile il processo riparativo.

I fibroblasti tenderebbero ad accumularsi non solo all'interno dell'interstizio, ma anche nell'alveolo. La patologia dell'interstizio può coinvolgere quindi anche l'alveolo e addirittura i bronchioli respiratori.

In una fase successiva si formerebbero i foci fibroblastici, cioè dei nidi di fibroblasti (una delle caratteristiche peculiari della UIP). Ci sarebbe lo stimolo alla produzione di vasi; si avrebbe poi uno sbilanciamento (sono tutte cose che si sommano le une con le altre) tra fattori (come le metalloproteinasi attivate) che tendono a degradare la sostanza fondamentale che è stata apposta dai fibroblasti attivati e fattori che tendono a inibire le metalloproteinasi stesse, a favore della sostanza fondamentale.

Ci sarebbe un tentativo da parte delle cellule di riepitelizzare ma, in assenza di una guida (cioè in presenza di un totale scompaginamento dell'architettura dell'alveolo), questo è molto difficile, per cui alla fine l'alveolo viene distrutto.

Ci sarebbe un tentativo di proliferazione principalmente degli pneumociti di tipo 2, ma non di quelli di tipo 1, e il quadro finale sarebbe quello di abbondanza di fibroblasti, deposizione di sostanza fondamentale, proliferazione di nuovi vasi.

Sembrirebbe anche in gioco una riduzione dell'apoptosi di alcune cellule, in particolare dei fibroblasti.

PRESENTAZIONE CLINICA

La fibrosi polmonare idiopatica dovrebbe essere considerata in tutti i pazienti adulti con dispnea da sforzo che non è di chiara origine. Si presentano con tosse, si possono auscultatoriamente rilevare i famosi rumori tipo velcro a livello del torace, e anche riscontrare eventualmente le famose dita a bacchetta di tamburo con le unghie a vetrino di orologio (quest'ultima è una cosa non particolarmente frequente ma è comunque descritta in letteratura).

E' una malattia dell'anziano. A 60 anni non è frequente, è molto più frequente sopra i 70 anni.

In un soggetto che prima non aveva questi problemi e che si presenta con dispnea di non chiara origine (quindi non causata da BPCO o malattie cardiache), che magari ha associata tosse e in cui si auscultano i rumori tipo velcro, si deve sospettare fibrosi polmonare idiopatica.

I rumori tipo velcro sono caratteristici della patologia fibrosante del polmone, non delle interstiziopatie, ad esempio nella sarcoidosi che non sia in fase fibrosante si può anche non sentire nulla o poco.

L'incidenza aumenta con l'età.

Bisogna stare molto attenti in un paziente relativamente giovane in cui si crede di aver diagnosticato una IPF, perché se è relativamente giovane bisogna stare attenti a seguirlo nel tempo: molto spesso è il primo segno di una collagenopatia, piuttosto che essere effettivamente una fibrosi polmonare idiopatica.

I maschi sono molto più colpiti. Il fattore di rischio più chiaro e principale è il fumo di sigaretta.

SINTOMI

- Dispnea progressiva
- Tosse
- Obiettivamente rumori tipo velcro

La storia naturale si conosce ancora poco, ma ci sono delle evoluzioni diverse. Una volta era considerata una malattia rapidamente progressiva, non è sempre così fortunatamente. Ci sono dei soggetti nei quali c'è una progressione molto lenta, con una situazione di stabilità. La rapida progressione una volta era più frequente, specialmente quando si usava soprattutto l'RX torace e si vedevano soltanto gli stadi più avanzati della malattia, che erano quelli che poi più rapidamente portavano il paziente a morte.

Questa malattia presenta delle riacutizzazioni. Possono essere soggetti che hanno una fase di stabilità e che dopo improvvisamente possono avere la riacutizzazione.

Di che natura sono? Alcuni dicono che sono semplicemente delle sovrapposizioni infettive che producono un deterioramento della situazione, ma non è sempre così. E' un capitolo che non è assolutamente chiaro, ma sono sicuramente da tenere presenti.

ESAMI DI AIUTO NELLA PROGNOSE (dicono che quell paziente è ad aumentato rischio di mortalità o di evoluzione più rapida della malattia):

- Elevato livello di dispnea (per graduare la dispnea ci sono molti metodi, uno è la scala del medical research council, usata anche nella BPCO, dove lo 0 è una dispnea per sforzi intensi, 1 per camminare a passo veloce, 2 per camminare con passo normale in pianura, 3 per attività quotidiane...)
- Riduzione della diffusione alveolo-capillare di CO (DLCO), inferiore al 40% del predetto (predetto calcolato sulla popolazione generale normale).
- Desaturazione durante i 6 minuti walking test: è un test semplice in cui si misura la massima distanza che un soggetto riesce a fare camminando e non correndo in sei minuti. *(dalle slide leggo che deve essere inferiore a 88%, NdR)*
- Estensione del quadro a nido d'ape sulla TC ad alta definizione

- Presenza di ipertensione polmonare.

Nella storia clinica si devono considerare i fattori generali, ma anche l'eventuale esposizione occupazionale-ambientale e la storia familiare.

Un soggetto con fibrosi polmonare idiopatica è un soggetto che ha più di 60 anni, se è più giovane dobbiamo considerare altre patologie. Estremamente importante è anche il genere, cioè se si tratta di una donna bisogna, qualsiasi sia l'età, considerare la possibilità di presenza di patologia del connettivo o (condizione più rara) di linfoangiomiomatosi, se si tratta di un uomo un problema occupazionale oppure la fibrosi polmonare idiopatica.

(slide con grafico) Le barre blu sono le istiocitosi a cellule di Langerhans, quelle verdi la sarcoidosi, la IPF è rappresentata in rosso. Si può vedere quindi che se vi arriva una persona sopra i 60 anni, se in particolare è maschio e prima non aveva patologie, l'ipotesi di una fibrosi polmonare idiopatica è la prevalente. Nei soggetti più giovani dobbiamo considerare un'altra patologia. La sarcoidosi vedete che è una malattia dell'età più giovane (ha un picco attorno ai 20-40 anni), come pure l'istiocitosi a cellule di Langerhans.

SEGNI FISICI:

Tachipnea con respiro superficiale. La dispnea in questi soggetti è indipendente dallo scambio di gas. La saturazione in questi pazienti è alta, eppure hanno dispnea. La dispnea può originare da una diminuzione dell'ossigeno o aumento della CO₂, ma è innescata anche dai recettori di stiramento a livello del polmone, a livello alveolare, per cui il soggetto riceve questa informazione di un atto respiratorio non adeguato a quello che lui dovrebbe fare e quindi aumenta la sua ventilazione.

Negli stadi finali hanno una dispnea veramente non controllabile con alcun mezzo, neanche con gli oppioidi, magari avendo la pO₂ e lo scambio di gas ancora normali. E' presente la difficoltà di vincere il processo fibrosante per compiere un atto respiratorio adeguato.

Le unghie a vetrino di orologio sono caratteristiche e portano a quella conformazione dell'estremità delle dita chiamata a bacchetta di tamburo. L'ipotesi è che ci sia l'apertura di shunt vascolari, soprattutto in periferia, con conseguente edema che produce questa alterazione.

Bisogna prestare molta attenzione a non limitarsi a cercare questi segni ma, essendo frequente una patologia del collagene associata, sia dal punto di vista laboratoristico che clinico si devono andare a cercare gli indicatori di una patologia associata del connettivo.

La spirometria dà un giudizio funzionale sulla gravità dell'alterazione funzionale, non consente una diagnosi.

Essa dà un quadro generalmente di tipo restrittivo. Ci sono alcune condizioni che possono dare un quadro di tipo misto, sono quelle situazioni in cui ci può essere anche un coinvolgimento bronchiale, ad esempio la sarcoidosi o la istiocitosi a cellule di Langerhans. Però generalmente è un

quadro di tipo restrittivo, che è caratterizzato da una riduzione della capacità polmonare totale (CPT).

L'indicatore dell'ostruzione è l'indice di Tiffenau, l'indicatore della restrizione è la CPT.

Se vogliamo fare i sottili fisiopatologi possiamo anche distinguere tra una restrizione legata a una patologia del parenchima e una restrizione legata a una patologia della cassa toracica e del muscolo.

Confrontandole, il soggetto con una malattia neuromuscolare tende ad avere i volumi non-sforzo dipendenti normali, per esempio la capacità funzionale residua, che è il tipico volume non sforzo dipendente perché è un volume di equilibrio (è il volume di fine espirazione, di equilibrio tra la cassa e il polmone).

La capacità funzionale residua in un soggetto che ha una patologia neuromuscolare dovrebbe essere normale, mentre in un soggetto che presenta un'interstiziopatia dovrebbe essere ridotta perché, al volume di equilibrio, il polmone fibrosato o comunque un interstizio più ricco (non occorre che ci sia una fibrosi drammatica) tende a retrarsi con maggior forza e vince leggermente sulla cassa toracica.

Nelle malattie interstiziali c'è una riduzione relativamente minore della capacità vitale e relativamente maggiore della capacità funzionale residua, ma in particolare si riduce appunto la capacità funzionale residua nelle fasi iniziali/medie della malattia.

Dato che il volume residuo risulta dalla sottrazione del volume di riserva espiratorio dalla capacità funzionale residua ($VR = CFR - VRE$), anche il volume residuo tenderà a ridursi maggiormente nelle interstiziopatie rispetto alle malattie neuromuscolari dove addirittura tende un po' ad aumentare in ragione della riduzione della capacità vitale.

Domanda studente: All'interno di queste patologie restrittive, il motivo per cui la dispnea è prevalentemente da sforzo, è dovuto al fatto che c'è un ispessimento della membrana alveolo-capillare o non è rilevante in questo caso?

Risposta: qualsiasi patologia dell'apparato respiratorio esordisce innanzitutto con la dispnea da sforzo, perché lo sforzo mette in maggior evidenza l'alterazione della meccanica dello scambio di gas. Il problema dello scambio di gas è principalmente un problema di alterazione della ventilazione/perfusione anche in questi pazienti, solo secondariamente è l'ispessimento della membrana alveolo-capillare, quindi non è quello che produce la dispnea da sforzo. Anche la BPCO inizialmente ha solo dispnea da sforzo e successivamente a riposo.

Oltre alla valutazione della funzione respiratoria basale con la spirometria, può essere utile sottoporre il paziente al test da sforzo. Il test da sforzo stressa di più l'apparato e in corso di test da sforzo si può misurare la effettiva capacità di esercizio del paziente, si possono ricavare alcuni parametri che consentono di individuare precocemente una patologia dell'interstizio, ed in particolare un aumento della differenza alveolo-arteriosa di O₂ durante l'esercizio stesso che si associa a patologie dell'interstizio.

L' RX torace una volta era l'unico mezzo a disposizione, ma ha dei limiti nella sensibilità e specificità. I quadri possibili sono:

- quadro di riempimento alveolare, caratteristiche principali sono l'opacità che si possono vedere alla radiografia e la presenza del cosiddetto broncogramma aereo: quando l'alveolo è pieno il bronco viene messo in evidenza per contrasto, altrimenti non si dovrebbe vedere.

- quadro interstiziale, in cui si distinguono un quadro reticolare, un quadro nodulare oppure un quadro reticolo-nodulare.

Possiamo andare a cercare la presenza di honeycombing, cioè un quadro a nido d'alveare con cisti e bronchiectasie da trazione, ed eventualmente delle opacità (più sfumate di quelle che troviamo nel quadro da riempimento alveolare) che sono legate all'interessamento dell'interstizio e sono definite a vetro smerigliato.

Tutte queste cose si vedono meglio nella TC ad alta definizione (HRCT), di fronte alla quale lo stesso radiologo si trova in difficoltà; mentre il clinico ha difficoltà di fronte a questi quadri clinici così sfumati. L'anatomopatologo ha spesso bisogno del giudizio del radiologo e del clinico, a causa di questa complessità che deriva anche dalla non definitiva precisazione di questi quadri.

Le alterazioni sono principalmente a livello subpleurico e alle basi. Ci sono delle opacità reticolari. Perché sia un quadro UIP deve esserci il quadro a nido d'ape, associato o meno a bronchiectasia da trazione. Non devono esserci chiaramente condizioni non tipiche per la UIP.

Nel quadro tipico non c'è ad esempio il vetro smerigliato, che è pure un quadro interstiziale, ma viene interpretato come una fase di attività di infiammazione della malattia.

Di infiammazione in questa patologia ce n'è poca. *(credo intendesse dire che siccome nella IPF c'è poca infiammazione, un quadro a vetro smerigliato non è caratteristico, visto che è segnale proprio di flogosi, NdR)*

(mostra immagini di radiografie) Si può notare come la patologia predomina alle regioni inferiori, è evidente che nelle fasi molto avanzate il problema si diffonde a tutto il polmone, ma nelle fasi iniziali e medie c'è questa disposizione estremamente chiara anche nei pazienti abbastanza impegnati.

Alle basi si vede bene il quadro honeycombing, con delle piccole "cisti".

L'interessamento è quasi esclusivamente periferico o subpleurico.

Si possono notare bronchiectasie da trazione, con un bronco con pareti allargate e forse anche ispessite.

Qualche volta ci sono delle bronchiectasie da trazione che si confondono con il quadro a nido d'alveare (possono risultare indistinguibili).

Un quadro meno tipico è un quadro in cui c'è principalmente distribuzione basale, in cui sono molto più evidenti le bronchiectasie da trazione e molto meno, anche se presente, l'honeycombing.

Domanda studente: cos'è l'honeycombing?

Risposta: sono una serie di alveoli che vengono stirati dal processo fibrosante e formano delle piccole cisti.

Riassumendo, per la diagnosi i dati da raccogliere riguardano la storia, il quadro clinico, l'esame fisico, il test di funzione respiratoria, la radiografia del torace, gli esami di laboratorio per escludere la presenza di una collagenopatia (che devono risultare negativi o solo debolmente positivi), e infine abbiamo a disposizione la TC ad alta definizione.

Se il quadro radiologico risulta compatibile con una UIP possiamo fare diagnosi di fibrosi polmonare idiopatica, altrimenti abbiamo a disposizione altri esami che vanno sostanzialmente a valutare l'istologia:

- la biopsia transbronchiale associata o meno al lavaggio broncoalveolare. Si pratica in corso di broncoscopia, con l'ago si passa attraverso la parete del bronco e si preleva un pezzetto di tessuto. È un esame molto utile nella patologia polmonare diffusa, ad esempio nella sarcoidosi. Nella IPF, specialmente nei quadri iniziali, ci sono zone fortemente interessate ma altre zone assolutamente risparmiate, quindi il valore di questa procedura è molto minore se effettuata su queste ultime. Il lavaggio broncoalveolare si fa sempre in corso di broncoscopia: si inietta della fisiologica ad esempio nel lobo medio e quasi subito dopo si riaspira. Lo scopo è raccogliere le cellule. Nella fibrosi polmonare idiopatica ha un valore molto modesto, oggi come oggi è considerato un esame non importante nella diagnosi delle intersiziopatie.

- La biopsia vera e propria del polmone: si può fare in toracoscopia, si praticano due incisioni, in una viene inserito uno strumento per vedere e nell'altra lo strumento operativo e si preleva un campione, dopo aver guardato la TAC in modo da cercare di andare a biopsiare la zona che interessa. Una volta si faceva la biopsia polmonare a cielo aperto (toracotomia).

Anche avendo in mano la biopsia, nella maggior parte delle volte si giunge a una diagnosi, ma non sempre, perché la diagnosi emerge sempre da un confronto tra la clinica, la radiologia e l'istologia, piuttosto che dalle tre separatamente.

Lezione di Pneumologia del 7/5/2014 (1)

Sbobinatore: Scappi Marina. *Revisore:* Ekinde Sean.

Argomento: **Pneumotorace.**

Professore: .

Lezione del 7 maggio 2014

Dott.ssa Canneto

Sbobinatrice: Marina Scappi

Revisore: Ekinde Sean

ARIA PATOLOGICA

1. **PNEUMOTORACE** : raccolta di aria nella cavità pleurica
2. **PNEUMOMEDIASTINO**: aria nello spazio nobile del mediastino
3. **ENFISEMA SOTTOCUTANEO**: aria nei tessuti molli.

Il mediastino è uno spazio nobile della cavità toracica compreso tra le due cavità pleuriche, in cui sono contenuti il cuore, i grossi vasi, la trachea, l'esofago.

Lo spazio pleurico è uno spazio virtuale della parete toracica, superficie pleurica, superficie polmonare posto tra la pleura parietale e la pleura viscerale, dove c'è il ribaltamento della pleura parietale alla parete toracica e al diaframma.

Si tratta di uno spazio "**virtuale**", non esiste visto che durante la respirazione la parete toracica ed il polmone sono attaccati.

In questo spazio la pressione è negativa.

In condizioni patologiche (traumi, processi infettivi, neoplasie) questo spazio non è più virtuale ma diventa **reale** in quanto potrà esserci:

1. **liquido**, versamento pleurico
2. **aria**, pnx

Se entra aria, il polmone si comprime e collassa di quanto?

Il collasso può essere parziale o completo.

Il pz può essere sofferente (insufficienza respiratoria), più o meno intensa a secondo dei casi, se il pz è compromesso si può arrivare anche alla morte.

Nel **mediastino** ci sono strutture vascolari facilmente comprimibili, soprattutto la **vena cava** che porta sangue all'atrio.

Se c'è aria, oltre al parenchima ci sarà uno schiacciamento dei vasi, come la vena cava, se viene compressa può essere pericoloso, poiché può mancare il ritorno venoso al cuore che in una persona compromessa può essere molto pericoloso.

PNEUMOTORACE

Si può verificare per varie cause:

1.TRAUMI (35%)

- **CHIUSO** (iatrogeno, terapeutico, diagnostico).

Es: **toracentesi**: per evacuare il versamento pleurico, l'ago può pungere la succlavia

Es: **posizionamento di PVC**: nel mettere il catetere venoso centrale, si può pungere la pleura, la parete toracica, pnx.

Es: **botta nel torace**, può causare una rottura del polmone.

- **APERTO**

2. SPONTANEO (60%)

- **PRIMITIVO** (idiomatico)

*non patologia polmonare

Es: ragazzo alto, longilineo, avverte dolore toracico, tosse, se faccio un Rx, sospetto un pnx

- **SECONDARIO**(patologia polmonare), es: **enfisema**

Enfisema, il parenchima non è normale con bolle, ed è più facile che questo polmone vada incontro ad un pnx

*perforazione atraumatica dell'esofago

(sindrome rara che colpisce gli etilisti, per conati di vomito)

3.TERAPEUTICO (5%)

Storico, praticato nei soggetti tubercolotici per chiudere le caverne tubercolari con bacilli di Kock all'interno.

Il Pnx, si può monitorare se è piccolo si può riassorbire, se è più grande sono utili le radiografie seriate controllo l'andamento nel tempo.

1)Nel caso di **pnx chiuso** il trattamento del **pnx spontaneo o iatrogeno** c'è una lacerazione della pleura viscerale che riveste il polmone, esce aria, il polmone collabisce e la breccia formata sulla superficie polmonare, si chiude da sola e quindi rimane una falda di pnx che nel tempo si riassorbe spontaneamente.

Va seguito con radiografie di controllo, nel tempo.

2)Nel caso di **pnx aperto**, una breccia nella parete toracica mette in comunicazione la cavità pleurica con l'esterno e non si chiude spontaneamente.

Durante l'inspirazione porto all'interno l'aria, nell'espiazione esce l'aria si crea un movimento a "pendolo" di "compressione-rilasciamento"

Il peggio sarebbe che in fase di inspirazione entrasse aria ed in fase di espiazione non uscisse accumulandosi sempre più fino che ad un certo punto l'aria riempie il torace ed inizia ad invadere anche l'altra parte del torace con una compressione importante del mediastino.

3)Nel **pnx iperteso (a valvola)** paradossalmente il problema non è solo respiratorio ma anche emodinamico. Il ritorno venoso al cuore viene compromesso anche in modo importante.

La breccia (parietale o viscerale) si comporta come una valvola impedendo la fuoriuscita dell'aria nell'espiazione.

La gabbia toracica è espansibile gli spazi intercostali sono aperti il diaframma si schiaccia.

Il diaframma è una “tenda” lassa fibromuscolare: importante e pericolosa è la compressione delle strutture vascolari.

La continua entrata di aria senza fuoriuscire, aumenta la pressione nel cavo pleurico con lo schiacciamento dei vasi.

La radiografia del torace evidenzia: la breccia, la larghezza degli emitoraci, espansione degli spazi intercostali, il diaframma appiattito, la silhouette cardiaca.

PNX TRAUMATICO

1. **CHIUSO**
2. **APERTO**

Se il **pnx** è **chiuso**, il più delle volte è secondario a incidente stradale (compressione da airbag) ecc

Se il **pnx** è **aperto**(ferite penetranti, fratture costali, rotture esofagee, tracheo-bronchiali) o lesioni plurime, l’aria fuoriesce da queste strutture e va in cavità.

Nell’esofago e nello stomaco c’è aria, se si **lacera l’esofago** e anche la **pleura che lo riveste (pleura mediastinica)** si ha un **pnx**.

Mentre se si **rompe l’esofago** e **non la pleura** l’aria non è nel cavo pleurico ma rimane nel mediastinoe si avrà un **pneumomediastino**.

Esempio: la trachea è tutta mediastinica, iniziano i bronchi, la riflessione della pleura viscerale.

Se si lacera la trachea, (parte posteriore) l’aria fluisce all’esterno della trachea e si ha il pneumomediastino.

L’aria tende a salire, si ha un **enfisema sottocutaneo**, l’aria può salire fino al collo .

Obiettivamente, la presenza di aria si può sentire come una sensazione di crepitio del tipo “toccare neve fresca”.

Nel **pnx** metto un drenaggio, eseguo un rx ed il polmone il più delle volte si riespande.

Può accadere che il polmone non si riespanda in questo caso sospettare la lacerazione di un bronco.

La rottura dell’esofago in un trauma penetrante e la perforazione di trachea, causano un pnx secondario e aperto.

CAUSE di PNX

1. **Soluzione di continuo nella parete**

2. **Lesioni del parenchima polmonare** (es moncone costale- frattura costale)
3. **Lesioni polmonari e bronchiali**
4. **Lesioni di trachea e di esofago** (penetranti, da scoppio)

CAUSE di PNEUMOMEDIASTINO e di ENFISEMA POLMONARE

Presenza di aria nello spazio mediastinico

1. **Lesioni alveolari**
2. **Lesioni trachea-esofago**
3. **Lesioni parietali** (in questo caso si può avere un enfisema sottocutaneo)
4. **Lesioni polmonari e della pleura parietale**

Esistono spazi del corpo, fatti di fasce di rivestimento.

Es: il **collo** è formato da fasce cervicali, strutture lasse, strutture separate dai piani sottostanti e qui l'aria facilmente trova spazio, si può creare facilmente un **enfisema sottocutaneo cervicale**.

Il collo è una via di fuga preferenziale dell'aria.

Un'altra via di fuga è quella della **parete toracica**.

L'aria tende ad andare verso l'alto, dal collo al viso.

Se c'è una **breccia** sulla **parete toracica**, si forma un **enfisema sottocutaneo**, perchè l'aria finisce nei piani superficiali sottocutanei, le bollicine dell'aria si portano in superficie.

Qualsiasi tipo di raccolta (aria, liquido), tende a farsi spazio.

Es: **infezione (empiema= pus che si raccoglie ne cavo toracico)**.

Può succedere che queste raccolte trovino spazio all'esterno, tramite fistole e questo può succedere in tutte le parti del corpo.

Se si lacera un **bronco principale**, si forma un **pneumo-mediastino**.

Quindi:

1. se si verifica una **rottura nel cavo pleurico** si ha un **pnx**,
2. se avviene una **rottura nel mediastino** si ha un **pneumomediastino**.

Nei traumi toracici e addominali, si ricorre al drenaggio toracico, raramente è necessario l'intervento chirurgico la maggior parte viene risolta con i drenaggi.

Nell'**emotorace**, se la quantità di sangue è cospicua può essere necessaria l'esportazione dell'intero lobo polmonare.

PNX SPONTANEO

1. Primitivo (idiomatico)

non c'è una patologia polmonare nota

2. Secondario

Patologia polmonare di base

Perforazione atraumatica dell'esofago

Es: enfisema polmonare

Pz con macrobolle

1) PRIMITIVO

Incidenza: 74 su 100.000 anno M * 20-40 anni

1,2 su 100.000 anno F

- 28-41% piccole bolle agli apici

Pressioni apicali

Ischemia apicale

Caratteristico dei soggetti longilinei, magri.

Le pressioni endotracheali sono maggiori agli apici rispetto alle basi.

FORMAZIONE DELLE BOLLE

- 1. anomalie congenite**
- 2. soggetti longilinei**

3. **relativa ischemia agli apici**
4. **flogosi bronchiolare**

PNX E FUMO

- strettamente correlato con il fumo nel 90% dei casi
- rischio con il fumo

2) SECONDARIO

1. **BPCO** (pz età sup a 50 anni)
2. **Fibrosi cistica**
3. **Asma**
4. **Infezione polmonare o pleurica (empiema)**
5. **AIDS (pneumocysti carini)**
6. **Neoplasie (polmonari –mesotelioma- e metastatiche)**
7. **Catameniale.**

Il **catameniale** riguarda solo il sesso femminile in età fertile, esordisce tra le 48-72 ore dopo il ciclo mestruale e l'eziopatogenesi è incerta (si pensa dovuto all'aumento di PG che danno bronco-costrizione, rotture alveolari. Ci sono varie ipotesi eziopatogenetiche.

Es: secondario ad endometriosi , si sono trovate isole di endometrio in posti diversi dall'endometrio come l'intestino, il cavo pleurico, superficie polmonare, foci endometriali sul diaframma.

PNX SPONTANEO SECONDARIO

BPCO 68%

CLASSIFICAZIONE EZIOPATOGENETICA

1)PNX IDIOPATICO 2) PNX su ENFISEMA

giovane adulto età maggiore di 45 anni

piccole bolle apicali grandi bolle

DIAGNOSI

1. **Clinica:** dolore trafittivi al torace, dispnea
2. **Rx**
3. **TAC:**entità pnx, ricerca delle bolle
4. **Ecografia (ultrasuoni)** 95% sensibilità

QUADRO CLINICO

1. dolore pleurico (90%)
 2. dispnea (80%)
- tendenza alla risoluzione entro 24-72 ore

EVOLUZIONE –COMPLICANZE

1. persistenza di perdita di aria
2. pnx iperteso
3. recidiva
4. bilateralità
5. emotorace (10-15%)
6. empiema pleurico

Il pnx, si può ripresentare anche 2, 3, 4 volte nello stesso soggetto.

Alla secondo episodio è consigliato l'intervento chirurgico per evitare le recidive.

Si può presentare anche controlateralmente e in rari casi ci può essere anche un emotorace (es: il polmone può avere aderenze che sono vascolarizzate con il collasso del polmone si strappano così oltre al pnx si può verificare anche l'emotorace.

Se il pnx non viene riconosciuto subito, si possono sviluppare anche delle infezioni sia 1) polmonari che nel 2) cavo pleurico.

TRATTAMENTO PNX

Obiettivi: 1) far uscire l'aria

2) far riespandere il polmone

3) chiusura della perdita aerea ed eliminazione delle cause

4) prevenzione delle recidiva

Opzioni terapeutiche:

1) osservazione

1. aspirazione
2. drenaggio toracico
3. intervento chirurgico

Se il pnx si allarga, è indicato l'intervento chirurgico.

TRATTAMENTO

1. Osservazione (10% casi)
2. Aspirazione con ago (6-10% casi)
3. Pleuro cateteri di diametro compreso tra 8-14 Fr (20-30%)- French= unità di misura
4. Drenaggio toracico (50-60% casi)
5. Intervento chirurgico (8-10%) non al primo episodio

OSSERVAZIONI

1. 20% collasso polmonare
2. Sintomatologia
3. Non progressivo riassorbimento di aria (50-70 ml /die)

N.B: un Pnx sottostimato può portare ad un aumento della mortalità.

Per far riassorbire meglio il pnx occorre dare ossigeno al pz, anche se satura bene perché aumenta la saturazione di ossigeno nel sangue, favorendo il riassorbimento del pnx.

RECIDIVE

20-30% dopo il primo episodio

50% dopo il secondo episodio

80% dopo il terzo episodio

10-15 % controlaterale

bilaterale 1-2%

PNX ASPIRAZIONE CON AGO

1. discreto successo nel primitivo (59-83%)
2. successi inferiori

PNEUMOCATETERI 70% di successo

1. **pnx spontaneo** (piccola, media entità)
2. **pz sintomatico**

RISCHI – CONTROINDICAZIONI

1. emorragia durante il posizionamento
2. penetrazione nel parenchima polmonare
3. maggiore frequenza di recidiva

PNEUMOCATETERI

Sono drenaggi di calibro inferiore rispetto a quelli normali con un diametro di 14 Fr vanno inseriti in pneumotoraci di piccola- media entità.

Sono manovre invasive (si rischia di pungere il polmone).

La tecnica più usata è quella di Sellinger .

- 1) prima inserisco l'ago
- 2) dentro l'ago viene inserito un filo metallico- guida
- 3) si utilizzano dilatatori (ago guida-catetere)

Si possono utilizzare anche aghi grossi.

Dove si punge?

L'aspirazione viene fatta con catetere di piccole dimensioni, si punge nel 2° spazio sull'emiclavare (anteriormente).

Nb: quando si mette il drenaggio è buona regola aspirare per verificare di essere nel punto esatto.

DRENAGGIO TORACICO

1) **Aspirazione** * monitoraggio del liquido aspirato

* favorisce la riespansione del polmone

2) **recidive** 23%

Indicazioni

1. **pz sintomatico**
2. **pnx spontaneo secondario**
3. **pnx**
4. **pnx di qualsiasi tipo/entità in pz che devono essere sottoposti ad anestesia generale e/o ventilazione meccanica.**

RISCHI-CONTROINDICAZIONI

1. Lesioni degli organi interni (fegato, milza, polmoni) nei pz traumatizzati
2. Attenzione a non pungere strutture vascolari importanti (vena cava, arteria polmonare)

N:B: raramente si mette un drenaggio nella parete toracica anteriore.

La posizione ideale è **laterale** nel 4°-5° spazio sulla ascellare anteriore e per drenare bene il calibro migliore va dai 12-14 fino ai 34 French , in presenza di liquido-sangue è consigliato di 34 French

Come si mette un drenaggio toracico?

Sul margine inferiore della costa nello spazio intercostale cerco il punto di inserzione tra il 2°-3° spazio intercostale sull'emiclaveare e sul 5°-6° spazio sull'ascellare media.

DRENAGGIO PLEURICO CONTINUO

1. **Valvola unidirezionale** (tutto esce nulla entra)
2. **Perdita liquido-aria**
3. **Funzionalità (oscillazione)**

LIMITI

1. perdita aerea eccessiva
2. perdita eccessiva di liquidi

N.B: occorre trovare il sistema che nell'1) inspirio non entri aria e nell'2) espirio esca aria.

VALVOLE AD ACQUA

1. Perdita liquida e aerea
2. Funzionalità (oscillazione)

LIMITI

1. perdita aerea eccessiva
2. perdita eccessiva di liquidi

SISTEMA DI ASPIRAZIONE

Favorisce l'uscita di aria dal cavo pleurico.

La "bottiglia" garantisce la pressione pari a 20 cm di acqua.

COME SI TOGLIE IL DRENAGGIO

Ci sono varie scuole di pensiero.

1. filo o borsa di tabacco
2. sfila il drenaggio facendo espirare il pz metto punti di sutura (se ci fosse gemizio di sangue non metto i punti di sutura)
3. sfilo il drenaggio e metto una garza.

TRATTAMENTO CHIRURGICO PNX SPONTANEO.

1. **Perdità aerea persistente**
2. **Bilaterale**
3. **Emotorace**
4. **Pnx iperteso**
5. **Marcata riespansione polmonare**
6. **1° episodio in persona a rischio**
7. **Recidiva.**

Le categorie di persone che richiedono il trattamento chirurgico al 1° episodio comprendono:

1. **piloti aerei**
2. **subacquei**
3. **viaggiatori in posti a rischio(scarsa assistenza sanitaria)**

INTERVENTO CHIRURGICO (95%-100% successo)

1. VIDEOTORACOSCOPIA OPERATIVA (VATS)

- **PNX recidivo (2°-3° episodio)**
- **Scopo profilattico (pz a rischio di recidiva che svolgono lavori particolari- subacquei, piloti di aereo)**

1. RISCHI e CONTROINDICAZIONI

- **pz in condizioni scadute o con prognosi (pnx secondario), infermità per la malattia di base**

TRATTAMENTO CHIRURGICO

1)PREVENZIONE DELLA RECIDIVA

* **pleurectomia dell'apice o totale (ricidiva 0-4%)**

***abrasione pleurica (recidiva 2-3%)**

***pleurodesi chimica (irritanti chimici, es: betadine)**

***talcheggio**

NB: nell'abrasione pleurica si fa sanguinare la pleura parietale

CARATTERISTICHE DI STUDIO

1. **grandezza del pnx**
2. **condizioni del pz**

RX: nel pnx fare radiogrammi nella fase di

1. **massimo espirio**
2. **massimo inspirio**

osservare la grandezza degli spazi intercostali

ASPIRAZIONE

1. **C amera di aspirazione**
2. **Camera ad acqua**
3. **Raccolta di liquidi**

DIAGNOSI DI PNX

Nel 70% è sufficiente fare un Rx standard.

TAC per avere maggiori dettagli (estensione, quantità ecc)

Importante: mettere il drenaggio nel punto esatto in cui c'è il pnx in alcuni casi il posizionamento corretto può richiedere di mettere il drenaggio anche nel 7°-8° spazio intercostale.

L' apice polmonare è la sede preferenziale in cui si trovano le bollicine di aria ed un apice distrofico e in un pnx spontaneo viene sempre tolto.

Lezione di Pneumologia del 14/5/2014 (1)

Sbobinatore: **Simonetto Chiara**. *Revisore:* **Fiducia Flora**.

Argomento: **CHIRURGIA TORACICA: VERSAMENTI PLEURICI E TUMORI DEL POLMONE.**

Professore: .

14/05/2014

Sbobinatore: Chiara Simonetto

Revisore: Flora Fiducia

CHIRURGIA TORACICA: VERSAMENTI PLEURICI E TUMORI DEL POLMONE

VERSAMENTI PLEURICI

La patologia dei versamenti pleurici è una delle più frequenti che il medico si trova a dover affrontare, sia come patologia post traumatica, che come post infettiva (post pneumonica, post tubercolare) e neoplastica. Il versamento è un accumulo di liquido nello spazio pleurico, con conseguente riduzione della respirazione polmonare, a seguito di una sindrome restrittiva e di tutte le alterazioni fisiopatologiche che conseguono. Il liquido in questione può essere di vario tipo: pus, sangue, urina e chilo.

E' poi importante valutare la qualità e la quantità del versamento: ad esempio un versamento da 100 cc non dà le stesse problematiche di un versamento da 2 L, così come un versamento monolaterale è diverso da un versamento bilaterale. Un'altra caratteristica rilevante è poi la velocità di formazione: la formazione di un versamento di 1 L nel corso di un anno può essere totalmente asintomatica, ed è cosa ben diversa dalla formazione dello stesso in 10 minuti, ad esempio in seguito a fratture costali ed emotorace.

Il cavo pleurico è delimitato dalla pleura viscerale e dalla parietale. La viscerale è un "semplice foglietto", la parietale consiste in un sistema più complesso di stomi, che creano questo liquido pleurico, che è un film che avvolge i polmoni e che quotidianamente viene riassorbito, in modo tale da mantenere praticamente nulla la sua quantità nel paziente sano.

Qualitativamente si tratta di un liquido sieroso giallo citrino, o trasparente, incolore, inodore e sterile. Il versamento pleurico si crea nel momento in cui aumenta la produzione del liquido, o diminuisce il suo riassorbimento, o entrambi. E' importante poi identificare il contenuto del versamento ai fini diagnostici, e conoscere la differenza tra trasudato ed essudato (*questa non viene approfondita perché già trattata in altri corsi*).

Patologie che causano **versamenti trasudatizi e bilaterali** sono generalmente sistemiche (nelle quali il polmone "non ha nessuna colpa intrinseca" ma si trova connesso al processo tramite il piccolo circolo), queste saranno: lo scompenso, per inefficienza della pompa cardiaca; la cirrosi e la sindrome nefrosica, nelle quali si verifica una riduzione della pressione oncotica; la sindrome della vena cava superiore, dove c'è un ostacolo al deflusso. Sono tutte patologie che causano edema, e che quindi daranno anche versamento.

Le patologie responsabili della formazione di **versamenti essudatizi**, che solitamente sono **monolaterali**, comprendono: neoplasie (che siano di origine polmonare, o di qualsiasi altra provenienza, ma che diano una metastatizzazione o al polmone o alla pleura); infezioni, con versamenti parapneumonici che accompagnano le polmoniti (soprattutto quando quest'ultime vengono misconosciute o non adeguatamente trattate, con conseguente coinvolgimento ed espansione del processo alla pleura viscerale, che a sua volta infiamma la pleura parietale causando poi pleurite).

I versamenti parapneumonici possono evolvere ad empiema (per la formazione di quest'ultimo si ricordi che ogni polmonite può dare versamento, e che questo all'inizio è di tipo sieroso, ma può poi infettarsi e determinare il richiamo di fibroblasti, che a loro volta condurranno alla formazione di un fibrotorace); si ricordano infine come causa di versamento essudatizio l'infezione tubercolare e patologie infiammatorie non polmonari, che sono solo "adiacenti" al polmone e al torace, e che quindi per contiguità danno irritazione pleurica e versamento (artrite reumatoide, LES, e versamento pleurico post pericardite sono le più frequenti).

CLINICA

Per quanto concerne la clinica del versamento, è necessario valutare in quanto tempo esso si sia sviluppato, quali siano le riserve del paziente (valutare l'età), e se i sintomi siano riferibili a patologie di base del paziente (ad esempio un paziente con scompenso cardiaco e versamento pleurico avrà la stessa sintomatologia del paziente con il solo scompenso cardiaco, ovvero la dispnea da sforzo, a riposo, l'ortopnea; il paziente cirrotico oltre ad avere ittero ed ascite, sarà anche dispnoico; ecc).

ALTRI SINTOMI

- dolore: da irritazione pleurica, dalla pleurite e dal versamento pleurico maligno, che ne sono tutti responsabili, e che costringe il paziente a fare dei respiri superficiali (tachipnea, che si traduce in un drive respiratorio peggiore, con conseguente aggravamento della dispnea)
- cianosi (quando la dispnea è grave)
- tosse: si forma a causa dello schiacciamento del polmone da parte del liquido, che determina una minor entrata di aria nei bronchi, i quali si irritano, e di conseguenza si sviluppa quindi una tosse irritativa. Se il paziente ha un versamento da scompenso cardiaco, la tosse sarà secca, se invece il versamento è di origine polmonitica, la tosse sarà catarrale, con espettorato purulento.
- febbre (soprattutto se il versamento è connesso ad un processo infettivo)
- sincope: può avvenire nei casi più gravi

DIAGNOSI

Essa si basa su:

1. Anamnesi
2. Esame obiettivo: si ritrova riduzione o assenza del murmure vescicolare se il versamento è importante, una franca ottusità alla percussione, e all'ispezione si osserverà un paziente agitato, in ansia, dispnoico, tachipnoico, sudato, rosso, pallido, con facies sofferente.
3. Metodi diagnostici non invasivi (radiografia, ecografia transtoracica, tac torace)
4. Metodi diagnostici invasivi (toracentesi e toracosopia)

-Una serie di immagini riferibili alle slide e che mostrano RADIOGRAFIE di toraci interessati da versamenti:

- *Alla destra dell'immagine, il versamento non è presente ed il seno costofrenico è normale, acuto. A sinistra, oltre a mancare la silhouette cardiaca (a causa del versamento) si denota un'obliterazione del seno costofrenico, che appare "imbottito".*
- *Versamento pleurico sinistro massivo (analogo immagine si avrebbe nel caso di pneumectomia, con conseguente formazione di liquido al posto del polmone rimosso nell'arco di qualche mese). Il paziente aveva la cannula di ossigeno. Inoltre in quest'immagine la trachea risulta spostata, con "sbandieramento" del mediastino controlateralmente, spinto dal versamento.*
- *Opacamento del campo medio-inferiore di destra associato ad opacamento parascapolare superiore. Si osservano bronchi un po' pervi e un empiema, che non è presente solamente nella zona inferiore del polmone, ma si è sviluppato anche in alto: evidentemente il paziente ha sviluppato questo versamento da molto tempo, e i fibroblasti hanno fatto sì che si organizzasse, con la formazione di due camere.*
- *Versamento bilaterale (è essenzialmente a destra, mentre a sinistra è trascurabile), con aumento della trama vascolare, che è la manifestazione dello pneumotorace (densità= massa/volume. Se il volume diminuisce, la densità aumenta), sono poi visibili i legacci metallici della chiusura di una sternotomia, e un drenaggio pleurico, il che significa che il paziente era stato operato e che si è complicato nel post operatorio con lo pneumotorace e con l'addensamento.*
- *Paziente con scoliosi, versamento a destro, diverso dai precedenti, perché qui il paziente non è seduto (perché ortopnoico), ma supino: il versamento si dispone sulla superficie posteriore, si osserva una velatura diffusa ed allo stesso tempo anche un po' di parenchima sottostante e di trama vascolare.*
- *Non è un versamento, è una polmonite.*

- *Pneumotorace sinistro: assenza di trama e sbandieramento controlaterale del mediastino. E' presente anche un livello idroaereo: potrebbe essere un paziente che ha subito un trauma della strada, in seguito al quale una costa ha rotto un polmone con conseguente pneumo-emotorace; oppure potrebbe esser un idro-pneumotorace, il quale andrà indagato per distinguere il sangue dall'acqua mediante la toracentesi (che preleva un po' del liquido). In questo particolare caso c'è un livello idroaereo, per cui si tratta di idro-pneumotorace.*

-Un'altra metodica diagnostica non invasiva, oltre alla radiografia, è l' ECOGRAFIA TRANSTORACICA (un tempo non utilizzata,) che risulta molto funzionale: è rapida, non sottopone il paziente a radiazioni ionizzanti, può esser eseguita anche più volte nell'arco di una stessa giornata, prima e dopo determinate procedure o terapie, può esser utilizzata anche nelle gravide, ecc.

Il Professore fa vedere alcune slide di ecografie polmonari, mostrando come andrebbe posizionata la sonda ecografica, prima nel caso di un paziente con PTX (dove ci si aspetta che l'aria si disponga in alto) poi in un paziente allettato dove ci si aspetta che il versamento sia disposto in un qualche punto a metà tra la zona toracica e addominale, ed infine in un paziente in posizione seduta:

1. Si vede un organo parenchimoso, il fegato, e poi un triangolo di versamento anecogeno (trasudato), accanto al quale è presente tessuto polmonare atelettasico.
2. In quest'altro caso, è presente un versamento anecogeno o ipoecogeno con spot iperecogeni (essudato), potrebbe essere un versamento maligno, o un emotorace o un empiema. L'empima è un'infezione della pleura che quando cronicizza dà luogo alla creazione di sepiamenti, talvolta anche molto grossi.

-Anche la TAC TORACE è spesso utilizzata, soprattutto per localizzare i versamenti, e per dimostrare se ci sono delle lesioni associate. Esempi:

1. Versamenti saccati: hanno una probabile origine infettiva.
2. Versamento sinistro massivo, con sbandieramento del mediastino.
3. Paziente che è stato accoltellato (a livello della cute del fianco si vede una zona nera alla TAC che presumibilmente corrisponde alla lesione trafittiva, e presenza di aria nel sottocute), si è sviluppato uno pneumotorace, con una ferita lacerante aperta sul torace, e conseguente emotorace.
4. Versamento causato da una frattura costale.

Metodiche diagnostiche invasive: TORACENTESI e TORACOSCOPIA

TORACENTESI: si tratta di una manovra mini-invasiva, effettuata al letto del paziente in reparto, in rianimazione, o in PS, in anestesia locale e a paziente seduto, così che il liquido si disponga in basso, e se ne prelevi un pochino. Si osserverà quanto liquido esce e se ne valuterà la qualità.

Si procederà con l'esame macroscopico, chimico- fisico, citologico (per individuare ad esempio un tumore come causa di versamento, saranno presenti cellule maligne) e microbiologico (da polmonite, con esecuzione dell'antibiogramma dopo aver individuato il microrganismo).

Il Professore mostra un video sulla procedura: con le dita si palpano le coste, si sente un "click" quando l'ago della toracentesi eco-guidata è inserito, si preleva dunque il liquido, ponendo attenzione affinché l'ago non buchi la milza e il fegato, e terminato il prelievo si deve pian piano arretrare l'ago, evitando di bucare il polmone e la formazione di uno pneumotorace.

Criteri di Light: sono dei postulati che hanno lo scopo di discriminare tra versamento trasudatizio ed essudatizio.

• proteine del liquido pleurico/proteine del siero $> 0,5$

• LDH del liquido pleurico/ LDH del siero $> 0,6$

• LDH del liquido pleurico $> 2/3$ del limite superiore della norma del LDH sierico.

• Colesterolo > 60 mg/dL

Si tratterà di essudato se uno dei precedenti parametri è positivo (se invece il versamento è costituito da sangue lo si vedrà chiaramente all'ispezione, oppure alternativamente potrà essere chilo).

TERAPIA

La terapia del versamento pleurico sarà in primis sistemica (medica), volta a trattare la patologia di base che ha causato il versamento, soprattutto se quest'ultimo è di origine trasudatizia (ad esempio è necessario curare e correggere lo scompenso, altrimenti il versamento si riformerà in breve tempo, oppure in caso di coagulopatie che causino sanguinamento, correggeremo i fattori della coagulazione).

E' anche disponibile una terapia chirurgica:

- **Toracentesi**, oltre ad esser un procedimento diagnostico, è considerata anche un atto terapeutico "evacuativo".
- **Drenaggio**: ha un calibro maggiore, è utile in caso di emotorace. Se il versamento è causato da un tumore (e probabilmente se c'è versamento si tratterà di un cancro metastatico), è bene tenere posizionato il drenaggio, perché ci aspettiamo che esso possa evolvere.
- **Pleurodesi**: sono presenti due tipologie. Il grattage o pleurodesi meccanica, è utilizzata per il trattamento dello pneumotorace, dove ci si pone l'obiettivo di indurre una fusione tra pleura viscerale e parietale "grattando" e facendo sanguinare il polmone. La seconda, è il talcaggio o pleurodesi chimica con talco, (sono stati proposti vari agenti chimici nel corso degli anni, ma il puro talco sterile si è rivelato il migliore, perché scevro da effetti collaterali).
- **Toracosopia** ("per guardare dentro"): è un mero intervento chirurgico

Slide. Esempio di versamento DNDD: "Di Natura Da Diagnosticare". Dalla toracentesi non è uscito nulla, ciò è possibile perché la citologia del liquido pleurico non ha una sensibilità del 100%, o magari perché il versamento in questione è di origine infettiva ed è stato parzialmente trattato con antibiotici, che hanno causato la morte del batterio.

A questo punto se il versamento ritorna si effettua quindi una toracosopia (*viene mostrato un video e descritto*): la paziente è in decubito laterale sinistro, si osservano i due buchi di accesso, posizionati su due spazi intercostali. Il polmone è stato sgonfiato dall'anestesista per poter osservare meglio nello spazio pleurico. Si ritrova una piccola "pallina" subcentimetrica sulla pleura parietale, non visibile alla TAC, che si biopsia e si esamina istologicamente (dall'estemporanea risulta che è di entità maligna).

Al fine di prevenire lo sviluppo di un probabile versamento causato dalla neoplasia, si effettua il talcaggio, che non è assolutamente terapeutico ma palliativo: si evita che il paziente divenga e rimanga ad oltranza dispnoico. Con uno strumento si inietta il talco spray sulle due pleure, dopodiché si fa riespandere il polmone dall'anestesista e si posiziona il drenaggio, che ha un'anima rigida che verrà poi rimossa, e che viene lasciato in sede per qualche giorno per valutare che non siano stati fatti danni e che non ci siano sanguinamenti.

Secondo video: viene mostrata una pleura dove sono presenti noduli multipli.

Ricapitolando la terapia dei versamenti, dunque, bisogna aspirare il liquido e osservare di cos'è fatto il versamento. Eventualmente dopo l'aspirazione posso aver già finito, se invece si osserva materiale corpuscolato o pus, che non si riesce a rimuovere, posiziono un drenaggio (che ha calibro maggiore) e risulta quindi più efficiente nella rimozione. Se il versamento è di cause ignote e recidivante, la miglior tecnica utilizzabile, ma anche la più invasiva, è la VIDEOTORACOSCOPIA o TORACOSCOPIA o VATS. Si effettuano da 1 a 3 accessi a livelli degli spazi intercostali, e si va ad ispezionare l'aspetto della pleura parietale, del diaframma, dei linfonodi del mediastino e del polmone.

Domanda: come si fa a far collassare il polmone?

Risposta: Per l'anestesia generale, il paziente viene intubato con un tubo particolare monolumine con una cuffia terminale che arriva in trachea e al suo termine c'è un palloncino. Nell'anestesia toracica serve un'intubazione selettiva perché è necessaria una deflazione del polmone con un tubo fatto a "Y", in cui il braccio lungo viene inserito nel bronco principale sinistra, il braccio monco si mette in trachea, e vengono "cuffiati" entrambi i tubi, ossia si mette un palloncino distalmente che viene gonfiato, e a questo punto l'anestesista può gonfiare e sgonfiare il polmone destro o sinistro in base alle necessità.

L'inserimento del drenaggio nel torace è ad alto rischio di iatrogenia, e oltre a causare dolore è possibile ledere l'arteria o il nervo intercostale, oppure è possibile inserirlo dentro il fegato, la milza o il cuore. Il drenaggio va dunque posizionato in un triangolo che è l'area di sicurezza, il cui margine anteriore corrisponde all'ascellare anteriore (a livello del margine posteriore del gran pettorale) e posteriormente è delimitata dal margine anteriore del dorsale. È proprio in questo punto che si può accedere con sicurezza nel cavo toracico, evitando i vasi mammari, l'aorta e la vena cava. Il paziente tiene il braccio sollevato allargando gli spazi intercostali, e si dirige quindi il drenaggio verso la parte superiore in caso di pneumotorace, oppure verso il basso per drenare versamenti.

TIPI DI DRENAGGI

- **Trocar:** il drenaggio è multi-fenestrato e possiede una punta che, una volta inserito, viene arretrata. La sequenza esecutiva è quella tradizionale: si esegue una puntura esplorativa, che è una toracentesi, e si osserva cosa esce (se esce aria, o è stato bucato il polmone, o si tratta di un idropneumotorace). Il drenaggio viene inserito dissezionando i piani muscolari con una pinza. Per questo e per altri motivi, i drenaggi con Trocar risultano invasivi e traumatici.
- **Drenaggi più piccoli:** utilizzati per drenare ad esempio uno pneumotorace. Anche in questo caso, la sequenza procedurale è quella classica: pugno dove so esser presente il versamento (che ad esempio apparirà di color citrino in caso di un'origine trasudatizia). Il drenaggio viene inserito mediante un filo guida.

La differenza fondamentale tra un drenaggio addominale ed uno toracico risiede nel fatto che i drenaggi toracici necessitano assolutamente di una valvola unidirezionale, che faccia in modo che il

materiale che esca non rientri. Se così non fosse, durante l'inspirio ad esempio si potrebbe abbassare la pressione endopleurica, e quindi il paziente aspirerebbe aria e si formerebbe un pneumotorace. (*discorso non molto chiaro ndr*)

Esistono, e sono obbligatori, dei sistemi che fanno sì che il drenato esca e non rientri:

â□f **Bottiglia di Bulau:** è il più usato, vecchio e il più semplice. Il drenaggio entra all'interno di una bottiglia contenente acqua. Quando viene aspirata dell'aria, questa forma delle bolle e poi viene dispersa.

â□f **Sistemi compatti:** all'interno del sistema c'è una valvola, costituita da acqua colorata di blu, che permette di sapere se l'acqua è ancora presente (basti pensare che in estate questa potrebbe evaporare o che il paziente muovendosi bruscamente potrebbe determinare distacco del drenaggio e caduta dell'acqua per terra).

â□f **Valvola di Heimlich:** anche questa rende il drenato unidirezionale. E' un rivestimento cilindrico rigido con all'interno un dito di guanto, che impedisce il ritorno del materiale drenato.

â□f Nei reparti troveremo dei sistemi di drenaggio costituiti nel complesso da una camera di raccolta, dove si raccoglie il materiale drenato, e il sistema valvolare unidirezionale di cui parlato precedentemente. E' possibile anche applicare un'aspirazione, soprattutto nel caso di pneumotorace, perché devo applicare una forza di aspirazione maggiore per drenare l'aria. Se questa esce, vedrò la formazione di bolle nella bottiglia.

E' importante tenere a mente che il drenaggio non deve essere assolutamente clampato, altrimenti non drena più. E' poi opportuno osservare quotidianamente la quantità e la qualità del drenato.

Domanda: Cosa causa l'urinotorace?

Risposta: E' più una definizione da libro. Di solito è conseguente a rottura della vescica, o delle vie urinarie, con raccolta dell'urina nell'addome e spostamento da questa sede al cavo pleurico.

(seconda parte della lezione)

IL CANCRO DEL POLMONE

Alcuni dati generali:

â□f nel 2008, 32000 nuovi casi all'anno;

â□f 3° neoplasia nell'uomo e 4° neoplasia nella donna per frequenza;

â□f principale causa di morte nei maschi di età superiore a 35 anni

FATTORI DI RISCHIO

Ne sono stati identificati fondamentalmente tre:

- **FUMO:** fattore di rischio per eccellenza; nel fumo di sigaretta sono state identificate come certe 90 sostanze cancerogene, e queste sono responsabili del 90% dei tumori polmonari. Anche il fumo passivo, seppure in misura minore di quello attivo, sarà dannoso; quando un soggetto smette di fumare, comunemente si ritiene che bastino 2-3 anni per essere fuori dal pericolo. In realtà non è così, perché un ex tabagista non è mai fuori pericolo. Si comincia ad avere una riduzione della frequenza dei tumori polmonari dopo che sono trascorsi almeno 15 anni dall'astensione, ma non c'è mai un ritorno sicuro alla situazione di chi non ha mai fumato.
- **ESPOSIZIONE PROFESSIONALE:** una volta veniva utilizzato l'Eternit, marchio registrato di fibrocemento contenente amianto, il quale veniva respirato dai lavoratori e da chi si trovasse nelle vicinanze; in caso di esposizione combinata di fumo e cancerogeni il rischio oncologico aumenta di 95 volte.
- **INQUINAMENTO ATMOSFERICO:** di tipo industriale (fabbriche), civile, o esposizione al radon, sostanza presente nelle falde acquifere del sottosuolo che se penetra nelle tubature entra nel sistema idrico degli appartamenti, con possibilità di respirarlo, ad esempio, durante la doccia.

CLASSIFICAZIONE

Per quanto riguarda la classificazione, le neoplasie del polmone vengono distinte in due gruppi:

- **NSCLC (Non Small Cell Lung Cancer):** all'interno del quale riconosciamo il **carcinoma epidermoide**, con una localizzazione prettamente centrale e verso l'ilo polmonare; l'**adenocarcinoma**, con una frequenza di poco superiore soprattutto nelle femmine e localizzazione periferica o subpleurica (spesso, infatti, infiltra la pleura viscerale o si appoggia alla parete dando una sintomatologia dolorifica); **a grandi cellule**, con una frequenza molto inferiore e localizzazione centrale.
- **SCLC (Small Cell Lung Cancer) :** **microcitoma** o tumore a piccole cellule, caratterizzato da un impegno linfonodale mediastinico sempre presente.

DIAGNOSI

La diagnosi si basa essenzialmente su:

- **ANAMNESI:** in cui bisogna indagare la familiarità (spesso sottovalutata), le abitudini di vita (fumo, sigarette,...) e l'esposizione ambientale a carcinogeni analizzati precedentemente.
- **ESAME OBIETTIVO:** consta di una palpazione sovraclaveare bilaterale, che spesso viene dimenticata; questa manovra è pressoché fondamentale perché molto spesso le metastasi sovraclaveari sono l'unico segno diretto della malattia individuabile alla palpazione.

SINTOMI

BRONCOPOLMONARI: sono dovuti ad una irritazione, ulcerazione, ostruzione (o ad una combinazione di questi) di un bronco, o come risultato di complicanze infettive del parenchima polmonare distalmente al tumore. Tali sintomi sono:

- -Tosse (moderata nel 75%, severa nel 40%);

- - Emofioe o emottisi (presenza di sangue con la tosse, in quantità diverse, a seguito della rottura di granulazioni e vegetazioni; rappresenta il primo sintomo nel 4% dei casi);
- - Febbre, che viene sottostimata nel 18% dei casi.

INTRATORACICI EXTRAPOLMONARI: localizzazione extrapolmonare del tumore, ma comunque intratoracico; è causa indiretta di una sintomatologia quale:

- - Disfonia, per interessamento nel nervo ricorrente, il quale diparte dal nervo vago e passa poi sotto l'arco aortico per innervare le corde vocali. Se la neoplasia polmonare si localizza a questo livello, infiltra l'arco aortico e di conseguenza il nervo ricorrente;
- - Dolore toracico, per infiltrazione della parete o della pleura parietale (25%); spesso scambiato per una nevralgia intercostale. Tale sensazione è data dal tumore appoggiato alla pleura parietale, che si accentua con il respiro e con il movimento e che assomiglia molto all'interessamento dei nervi intercostali.

Domanda dello studente: "C'è un modo per differenziare il dolore?"

Risposta: "No! Bisogna basarsi su quello che è il paziente; se mi si presenta un soggetto giovane è chiaro che penserò prima ad una nevralgia intercostale, mentre se mi si presenta un soggetto anziano con una storia di fumo e BPCO, dovrò far eseguire subito una lastra"

- - Sindrome della vena cava, con riduzione o annullamento dell'efflusso in seguito a compressione dalla massa neoplastica;
- - Paralisi emidiaframmatica, per interessamento del nervo frenico
- - Disfagia, per interessamento esofageo (1-5%)
- - Versamento pleurico, quando l'infiltrazione neoplastica interessa la pleura parietale con conseguente carcinosi e produzione di siero; a questo livello, la neoformazione è inoperabile

Il professore mostra l'immagine di una TAC di un tumore di Pancoast, una neoplasia che nasce dall'apice polmonare e infiltra le strutture vicine, quali le vertebre e la prima costa, e che dà come sintomatologia clinica la Sindrome di Claude-Bernard-Horner (miosi, ptosi ed enoftalmo omolaterali, associati a dolore per interessamento del plesso brachiale); una volta che compaiono questi sintomi la situazione è già decisamente avanzata.

EXTRATORACICI NON MEASTATICI: corrispondono alle sindromi paraneoplastiche, come se la neoplasia secernesse delle tossine responsabili, a seconda della localizzazione, di una particolare sintomatologia. Sono presenti circa nel 2% dei pazienti (più frequentemente nei microcitomi), nessuna è specifica per il carcinoma polmonare e alcune possono precedere di anche 1 anno la sintomatologia di tipo polmonare.

EXTRATORACICI METASTATICI: parliamo di pazienti oncologici, non chirurgici, in cui la sintomatologia è data dalla localizzazione a distanza delle metastasi. I sintomi più frequenti sono:

- -Neurologici (3-6%) con emiplegia, confusione mentale, cambio della personalità e cefalea;
- -Scheletrici (8-13%) con dolore osseo;
- - altri aspecifici come fratture patologiche, interessamento muscolare o del sottocute.
- -Non specifici: astenia, febbricola, anoressia e calo ponderale; quest'ultimo è uno dei segni più importanti nel caso di pazienti che mantengano le stesse abitudini alimentari e fisiche.

ACCERTAMENTI NON INVASIVI

Imaging:

- Rx torace
- TAC (Total Body: cranio-torace-addome)
- PET
- Scintigrafia
- Eco
- RMN

Gli esami fondamentali sono la PET e la TAC, mentre sono stati pressoché abbandonati l'Eco e la RMN;

- Esame citologico dell'escreato;
- Ricerca di marker tumorali:
 - o CEA per l'adenocarcinoma
 - o CYFRA 2.1 per le neoplasie squamose
 - o NSE per le neoplasie neuroendocrine.

Come abbiamo detto prima, la PET (Positron Emission Tomography) è uno degli esami fondamentali; a differenza della TAC che si limita a descrivere un qualcosa (margini, dimensioni) la PET ci dà una descrizione metabolica; questo grazie all'utilizzo di un mezzo di contrasto a base di zucchero, che tende a localizzarsi laddove sono presenti tessuti metabolicamente iperattivi, come masse neoplastiche.

I noduli polmonari non sono sempre segno di neoplasia, infatti nel 55% dei casi sono benigni e nel 45% maligni (30% primitivi, 10% metastatici, 5% carcinoidi). Quello che ci dà informazioni sulla probabile malignità sono soprattutto le **dimensioni**: quando queste vanno da 0.5 cm a 1 cm la probabilità che siano maligni è del 28%; questa sale al 93% quando le dimensioni superano i 3 cm.

Altro criterio indicativo di aggressività è la crescita nel tempo, e quindi il **tempo di raddoppiamento**; sappiamo che un nodulo che passa da un diametro di 7mm a 8,5mm, raddoppia il suo volume. Al diminuire del tempo di raddoppiamento, aumenta l'aggressività: andiamo da un carcinoma epidermoide con 400 giorni, ad un adenocarcinoma con 180 giorni fino ad un microcitoma che impiega solamente 30 giorni.

ACCERTAMENTI INVASIVI

E' regola generale procedere per step, dalla metodica meno invasiva a quella più invasiva.

- Broncoscopia: permette la visione di tutto l'albero bronchiale; la diagnosi certa si potrà fare solo quando il tumore è massimo a livello dei bronchioli segmentari, in cui posso arrivare direttamente con lo strumento broncoscopico; tramite tale esame sarà possibile effettuare un broncoaspirato, un brushing e una biopsia endoluminale, tramite cui raccogliere del materiale su cui eseguire esami istologici o citologici, per poi fare diagnosi. Le biopsie transbronchiali sono costituite da una guaina dalla quale uscirà un ago con cui pungere la mucosa tracheale o dei bronchi principali, muovendosi in alto e in basso per raccogliere il maggior numero di cellule da utilizzare per far diagnosi o, quando possibile, la stadiazione tramite il sistema TNM.

- Agoscopia trans-toracica, da utilizzare quando le formazioni sono periferiche e abbastanza grandi; tramite guida ecografica si potrà avere la certezza di quando far uscire l'ago e bucare. La sensibilità di questa metodica è intorno al 75-85%, con una percentuale di falsi negativi dell'8-35%; la complicanza principale è lo pneumotorace (5-25%). La procedura è controindicata in presenza di moderato o severo stato enfisematoso.
- Toracosopia: paziente in anestesia generale, in decubito laterale, attraverso una via ottica e 1-2 vie operative si riesce a fare diagnosi
- Toracotomia: esame più invasivo di tutti, permette diagnosi a costo di procedura traumatica sul paziente.

TERAPIA

La terapia deve essere decisa da un gruppo multidisciplinare sulla base di tutte le informazioni che si hanno a disposizione e seguendo linee guida internazionali. L'equipe deve essere costituita da un chirurgo toracico, uno pneumologo, un oncologo, un radiologo, un radioterapista e uno psicologo. La terapia, comunque, si basa sull'istotipo e sullo stadio della malattia; le possibilità terapeutiche, singole o in combinazione, sono la chirurgia, la chemioterapia, la radioterapia e la terapia biologica.

Per quanto riguarda la **CHIRURGIA**, si possono avere piccole resezioni (wedge, atipiche), resezioni segmentali (tipiche), lobectomia o pneumonectomia. La tipicità non riguarda le dimensioni ma più prettamente l'iter chirurgico; nel senso che in quelle tipiche vengono isolate le afferenze arteriose, venose e bronchiali del segmento interessato. Classicamente l'incisione viene effettuata sulla linea della toracotomia costo laterale, con interessamento del trapezio, del grande pettorale, del dentato anteriore, del grande dorsale, dell'obliquo esterno e del retto dell'addome.

La **CHEMIOTERAPIA** viene usata più frequentemente di un tempo, quando gli effetti benefici erano relativi, e gli effetti collaterali enormi.

In base all'istotipo, decideremo come procedere:

â□f se sono di fronte ad un SCLC, propenderò per chemioterapia o radioterapia; anche se il tumore è piccolo, dovrò considerarlo una malattia sistemica e non localizzata, motivo per cui la chirurgia non ha efficacia;

â□f se sono di fronte ad un NSCLC possiamo usare la chirurgia, la chemioterapia e la radioterapia.

STADIAZIONE

La stadiazione si basa sul sistema TNM, con:

-T: dimensioni e sede del tumore

-N: coinvolgimento dei linfonodi

-M: presenza di metastasi.

Per quanto riguarda gli stadi, passiamo da un I stadio caratterizzato da una piccola massa tumorale, al IV stadio in cui ritroviamo metastasi nei vari organi.

Il passaggio da un paziente chirurgico ad oncologico è la transizione dallo stadio 2B allo stadio 3: dapprima il paziente è primariamente chirurgico, successivamente la chirurgia è inefficace e il paziente diventa prettamente oncologico.

PROGNOSI

La prognosi si basa sullo stadio della malattia; più precoce è, migliore sarà la sopravvivenza a distanza.

Quello che è fondamentale nell'ambito della chirurgia è il concetto di **resecabilità**: l'intervento è raccomandato quando si ha la certezza di raggiungere una radicalità chirurgica. Se mettiamo in un grafico tempo/sopravvivenza soggetti con intervento radicale completo, soggetti con intervento radicale incompleto e soggetti non resecati, le curve di una non radicalità chirurgica e di una non resezione sono praticamente sovrapponibili. Sviluppi futuri sono rappresentati da studi su mutazioni geniche e neoplastiche, e sulla presenza o assenza di eventuali geni oncosoppressori.

Concludendo, è di fondamentale importanza ricordare che una diagnosi tempestiva ci permette di attuare un protocollo terapeutico adeguato (deciso multidisciplinariamente) e quindi di concedere al paziente il massimo delle possibilità di una eventuale guarigione.

Lezione di Pneumologia del 27/5/2014 (1)

Sbobinatore: **Vecchietti Ilaria**. *Revisore:* **Gironda Carlotta**.

Argomento: **Endoscopia respiratoria**.

Professore: .

Lezione del 27/05/2013

Chirurgia Toracica

Sbobinatore: Ilaria Vecchietti

Revisore: Carlotta Gironda

Argomento: Endoscopia respiratoria

(La lezione fa riferimento alle slides della lezione "Lezioni TBS Università PDF")

Mi Presento sono Dott. Rodella, mi occupo di endoscopia chirurgica (in piastra a B.go Trento).

L'endoscopia sostanzialmente è paragonabile alla radiologia. Vi renderete sempre più conto che nella vostra professione avrete costantemente bisogno di fare diagnosi con metodiche radiologiche ed endoscopiche.

Nell'ambito dell'endoscopia, come nella radiologia, c'è stata un'evoluzione importante perché oltre alla diagnostica, che è fondamentale per arrivare a capire le patologie, ha preso piede il lato interventistico ed operativo di questa metodica. L'endoscopia interventistica è anche detta chirurgica perché sono tutti una serie di interventi che vanno a sostituire quelli che prima erano appannaggio della chirurgia classica.

E lo farà sempre di più. Una volta si diceva “grande taglio grande chirurgo”. Poi l'evoluzione ha portato verso la chirurgia laparoscopica, (“piccolo taglio grande chirurgo”). Adesso con l'endoscopia operativa che utilizza gli orifizi naturali per arrivare alle sedi di interesse si parla di “nessun taglio grande chirurgo”. Si tratta perciò di un'evoluzione sempre maggiore. La chirurgia viene a ridursi, mentre evolvono i trattamenti di tipo endoscopico.

Oggi ci occupiamo del settore respiratorio dell'endoscopia. Partiamo con la parte diagnostica.

(foto sulle slides)

Nel 1897 nasce la broncoscopia (o endoscopia respiratoria). I primi studi vennero effettuati da Gustav Killian, introducendo un endoscopio rigido metallico nei cadaveri.

(foto successiva: viene mostrato l'utilizzo del medesimo endoscopio rigido metallico in pazienti svegli.)

Successivamente gli avanzamenti della fotografia e delle strumentazioni endoscopiche vanno di pari passo con quelli endoscopici.

Nel 1964 avviene grosso cambiamento portato da Ikeda, un medico giapponese, con l'introduzione della broncoscopia flessibile a fibra ottica.

Indicazioni

(slide 3)

Le indicazioni sono dettate dai sintomi, dai segni e da patologie specifiche.

I sintomi:

Innanzitutto la **tosse** (chiaramente quella continua, irritativa, che va avanti per mesi). Questa può essere un segnale di ostruzione delle vie respiratorie, può anche essere il primo segnale di tumore. Soprattutto se vi si associano altri sintomi molto allarmanti come la **dispnea** o lo **stridor**, questo suono determinato dal passaggio dell'aria in uno spazio ridotto.

Altri sintomi importanti sono rappresentati dall'eliminazione di sangue, **emofioe**, oppure ancora da **disfonia**, dettata da paralisi delle corde vocali (che per la verità è già un segno di qualcosa di avanzato. È un segno, per esempio, di un tumore dell'esofago che può interessare, quando è già nello stadio T2, i nervi ricorrenti che vanno a innervare le corde vocali. Una paralisi delle corde è quindi un sospetto fortissimo di tumore all'esofago.)

Questi sono i sintomi.

Ci sono poi degli esami da fare prima di arrivare alla broncoscopia.

Per esempio, una citologia dell'escreato. Si analizza l'escreato su un vetrino e se ci sono cellule sospette con atipia, vi è l'indicazione a fare qualcosa di più. È chiaro che l'esame radiologico, sia essa una radiografia del torace o sia essa una TAC, è il passo successivo, perché è un esame meno invasivo.

Nel caso in cui il torace sia positivo, cioè vi documenti la comparsa di quadri sospetti, come addensamenti, noduli, pnx (pneumotorace), ecco che allora si ha l'indicazione ad effettuare un esame di terzo livello come la broncoscopia.

Infezioni, ascessi, interstiziopatie.

Questo è già qualcosa di molto specifico, quindi generalmente si tratta di richieste date da reparti. Le interstiziopatie (alveoliti, fibrosi polmonari ecc.) ma anche le infezioni e gli ascessi, possono prevedere nella loro diagnosi, le esecuzioni di determinate metodiche fatte con la broncoscopia.

Poi ci si addentra nella diagnosi e stadiazione dei carcinomi del polmone, mediastinici, dell'esofago e della tiroide.

Ci sono poi una serie di situazioni benigne che possono però richiedere un maggior chiarimento da parte della broncoscopia:

- le lesioni post intubazione
- le lesioni chimiche o termiche (ustioni)
- traumi toracici
- fistole respiratorie
- i corpi estranei

Metodiche

(slide 4)

Il broncoscopio ha al suo interno un canale operativo che permette di introdurre altri strumenti, ad esempio per aspirare le secrezioni a livello bronchiale ma anche del dipartimento alveolare.

Questo avviene con i broncoaspirati (LB), con il lavaggio broncoalveolare (BAL), con il brushing, il quale utilizza uno spazzolino che permette di grattare la mucosa e di raccoglierne alcune cellule da poter esaminare.

Le biopsie utilizzano poi delle pinze particolari per asportare pezzetti di tessuto e fare quindi diagnosi istologica e non più solo citologica.

(slide 5)

Questa è una classica provetta per broncoaspirato e lavaggio broncoalveolare che viene collegata al broncoscopio. Vi si raccolgono le secrezioni.

Queste possono essere usate per diagnosi di interstiziopatie, di metastasi linfangitiche, nella stragrande maggioranza dei casi nelle infezioni in intensive care unit (che possono essere da tbc, infezioni opportunistiche e multiresistenti) e poi nell'infezione in trapianto di polmoni.

(slide 6)

Per quanto riguarda il cancro polmonare invece, la broncoscopia è importante in diverse situazioni.

Innanzitutto in lesioni centrali (centrali=che si sviluppano nella trachea, nei bronchi principali e lobari, cioè sono definite centrali le zone fin dove riesce ad arrivare il broncoscopio). Man mano che i bronchi si assottigliano e il broncoscopio non riesce a passare queste vengono chiamate lesioni periferiche (quindi saranno quelle lesioni nel parenchima polmonare, ma anche nei bronchioli terminali e distali).

Nell'ambito delle lesioni centrali, che sono quelle visibili al broncoscopio, la broncoscopia permette di definire le dimensioni della lesione, l'estensione, di avere eventualmente un frammento, e di poter quindi tipizzare la lesione, e di fare diagnosi sui linfonodi circostanti.

La broncoscopia comunque riesce a fare diagnosi anche nelle lesioni periferiche. Pur non arrivandoci con il broncoscopio, si possono far progredire delle pinze molto più piccole e ci si può dirigere con l'ausilio della radioscopia in regioni molto più distali e periferiche.

Stadiazione T, N, M

T (tumore) N (linfonodi) M (metastasi)

Il T lo abbiamo visto (lesioni centrali o periferiche). Cosa facciamo? Vediamo se si tratta di tumore e di che tipo.

Ma dobbiamo sapere anche se sono interessati dei linfonodi. La TAC in qualche caso ci dirà se ci sono dei linfonodi ingrossati con caratteristiche peculiari, di densità particolare, se sono infiammati o coinvolti già nello sviluppo della malattia (quindi stadio T3 avanzato).

La broncoscopia permette in alcuni casi, quando i linfonodi sono in alcune sedi, di effettuare dei prelievi e diagnosticare un eventuale interessamento linfonodale.

Early cancer: c'è una metodica che è l'autofluorescenza che permette di vedere lesioni molto piccole. Utile perché il tumore polmonare, come quello del pancreas, nella maggior parte dei casi viene diagnosticato solo in fase tardiva. Non dà segno di sé quando è in fase iniziale.

Dove invece non possiamo fare nulla è il versamento pleurico, ma qui ci sono delle altre metodiche come la toracentesi che possono supplire alla broncoscopia.

(slide 7)

Esaminare il parametro T. La broncoscopia mi permette di dire quali sono :

- Le dimensioni. Importanti perché si associano a maggiore rischio di diffusione della malattia.
- L'estensione. Fondamentale perché se un tumore nasce in un bronco lobare e si diffonde verso l'alto o verso il bronco principale, noi dobbiamo sapere, ad esempio, se è distante più di uno o due cm dal punto in cui si formano i bronchi principali. Questo cambia lo stadio della malattia e cambia perciò le possibilità chirurgiche (in un caso si può fare una pneumectomia, in un altro una lobectomia e limitarsi all'asportazione di un solo lobo).

(slide 8-9)

Questo è il classico caso di una lesione centrale confrontata con una lesione periferica.

A queste regioni periferiche possiamo arrivare con la biopsia transbronchiale o con l'agoaspirato transbronchiale (come metodiche broncoscopiche). Nel caso in cui ciò non sia possibile ci si può arrivare dall'esterno con un agoaspirato transcutaneo

(slide 10).

Questo è il classico esempio di una biopsia transbronchiale. La lesione è molto periferica, non ci si arriva con il broncoscopio però la pinza procede oltre facendosi guidare dall'immagine radiologica. Quando arrivo sulla regione faccio il prelievo con la biopsia transbronchiale.

(slide 12)

Ci sono poi delle difficoltà oggettive perché il nodulo può essere raggiungibile con la biopsia transbronchiale, come no. Ad esempio se il nodulo non è alla fine del broncoscopio questo non ci arriva, perciò invece di fare una biopsia si utilizzerà un ago guidato radiologicamente che perfora la parete e va dentro il nodulo permettendone l'aspirazione citologica.

Qui vedete un ago che supera la parete tracheale, passa oltre e guidato da TAC e permette di fare biopsia in tutti i linfonodi che vedete colorati. Importante per la diagnosi sui linfonodi.

(slide 11)

Recentemente l'endoscopia ha permesso di unire anche l'utilità dell'ecografia.

Ci sono infatti strumenti particolari che permettono una diagnosi endosonografica anche a livello esofageo (per la stadiazione del cancro dell'esofago), a livello gastrico, a livello duodenale (se ci sono casi, ad esempio, in cui non si sa se ci sono dei calcoli nel coledoco, non si sa se la papilla è interessata da tumore o nella diagnosi differenziale di un carcinoma del pancreas in fase iniziale). Queste sono le endosonografie digestive.

L'ultrasonografia endobronchiale è quella che associa l'utilizzo del broncoscopio all'ecografia di parete all'interno di strutture tracheali e bronchiali. È utile perché vi permette di vedere l'estensione tumorale intra ed extra parietale (soprattutto extra *(il professore dice extra ma credo intendesse intra perché infatti dice "il broncoscopio permette di vedere all'interno delle vie, vi permette di vedere la punta dell'iceberg ma non vedete quanto c'è al di là della parete" NdR)* e la pervietà delle vie aeree distali (soprattutto se c'è un tumore che ostruisce un bronco principale e voi non sapete cosa c'è oltre).

Questo vi permette innanzitutto di fare una diagnosi di stadiazione ma anche poi, in caso di lesione avanzata, di poter sapere se con il laser, protesi od altre strumentazioni si può ricanalizzare quel tratto. Inoltre consente lo studio delle strutture circostanti (arco aortico, vena azygos, linfonodi pretracheali), strutture che se infiltrate permettono di classificare le lesioni in uno stadio avanzato, che non permettono l'intervento chirurgico ma che, in casi limitati, sono trattabili con chemioterapia o radioterapia.

(slide 13)

È possibile arrivare oggi a fare una diagnosi precoce di questi tumori? Oggi ci si aspetta molto dai biomarkers molecolari per fare selezione dei pazienti più a rischio da sottoporre poi a una serie di indagini.

In effetti, utilizzando il broncoscopio classico, si può fare diagnosi di tumori polmonari radiologicamente occulti (cioè non visibili all'RX del torace ma la cui presenza è dimostrata da altri esami come la citologia) in un 30% dei casi, quindi pochissimi.

Se invece del tumore dobbiamo andare alla ricerca di una displasia, o di un carcinoma in situ, ancora meno di un terzo. Ovviamente i tumori microinvasivi sono un po' più grandi quindi già con questa metodica si comincia a rilevarli.

Ma se la nostra capacità di fare una diagnosi precoce è così limitata, c'è qualcosa che ci aiuta? E soprattutto, perché se ne vedono così pochi? Perché si fa fatica a riconoscerli?

Perché andando a vedere una displasia moderata/severa, cioè una lesione piccolissima che istologicamente possa essere definita displasia moderata o severa, questa è inferiore al millimetro e mezzo nel 55% dei casi.

Si immagini cosa vuol dire con la broncoscopia normale andare a vedere qualcosa di 1,5 mm.

I tumori operabili con guarigione sono di poco più grossi. Quando un tumore bronchiale o polmonare è già di 1 cm, comincia già ad esserci la possibilità di avere un'invasione linfonodale, riducendo notevolmente la possibilità di curare. Si deve, quindi, cercare qualcosa che sia molto ma molto più piccolo di 1 cm di diametro. Il maggior diametro di un carcinoma in situ è di 3 mm. Come fare?

(slide 14)

Tabella con la sopravvivenza a 5 anni in pazienti con carcinoma polmonare.

Nello stadio primo, quando il tumore è molto piccolo (senza linfonodi e senza metastasi) la sopravvivenza a 5 anni è del 60% (T1/ T2 ,N0, M0).

Tutti gli altri casi sopravvivono dal 30% fino al 2%, quindi c'è un crollo della sopravvivenza.

La sfida quindi è di arrivare ad una diagnosi precoce.

(slide 15)

A Verona siamo stati i primi ad introdurre la dotazione sui broncoscopi di filtri particolari che permettono di vedere lesioni molto piccole, accentuandone la differenza rispetto al tessuto normale circostante.

(slide 16)

(il professore ricorda il principio della fisica secondo il quale una luce incidente può essere assorbita, riflessa o disperdersi NdR)

In che modo? Illuminiamo il tessuto bronchiale con una luce particolare, con una lunghezza d'onda particolare.

Nel tessuto sano la luce viene tutta riflessa, mentre se c'è qualcosa, ad esempio un tumore, ne torna indietro solo una piccola parte, buona parte viene assorbita. La luce viene assorbita a livello del tumore perché qui c'è una neoangiogenesi, cioè uno sviluppo esagerato ed irregolare di vasi ed il sangue assorbe la luce. Inoltre a livello del tumore sono presenti altre sostanze (come il triptofano e il NAD) che hanno anch'esse la capacità di assorbire.

(slide 18)

Il tessuto normale vediamo che è verde, mentre il tessuto sospetto ha assorbito la luce (la zona comparirà più scura). Sarà lì che andremo a fare le biopsie. Questa metodica è utile non solo per ricercare le lesioni precoci ma anche per fare una migliore stadiazione quando anche la lesione non fosse precoce.

(immagine in basso a destra) In questo caso abbiamo un tumore che è in fase avanzata, all'interno del lobo polmonare superiore di destra. Con l'autofluorescenza, si è riusciti a vedere che anche la mucosa attorno al tumore non prendeva colore, ed era quindi infiltrata, nonostante in quella sede il tumore non fosse evidente. In questo caso quindi se il chirurgo avesse effettuato una lobectomia avrebbe erroneamente lasciato questo tessuto tumorale.

(slide 19)

Quindi la metodica dell'autofluorescenza aumenta la sensibilità (a spese della specificità).

Cosa vuol dire aumentare la sensibilità? Significa che vediamo più cose. Molte però non sono tumori, quindi la specificità si riduce. La cosa importante è che tutti i tumori vengano visti. Poi in qualche caso si tratterà di infiammazione o altro, ma non importa.

(slide 20)

L'importanza delle distanze di cui si parlava all'inizio non si limita a dare soltanto le caratteristiche delle dimensioni, ma anche nel verificare quanto il tumore si estende verso il bronco principale.

T2, ad esempio, viene definito come infiltrazione fino al bronco principale a più di 2 cm dalla carena tracheale (punto di biforcazione), vuol dire che lì il chirurgo può tagliare. Se invece arriva a meno di 2 cm e il chirurgo taglia lascerà il cancro in sede.

(slide 21)

Queste sono altre lesioni dopo resezione chirurgica .

Per esempio questo è un caso in cui è stata vista una lesione metacrona . (Ci sono lesioni sincrone e metacrone. Le sincrone sono contemporaneamente presenti a quella principale, mentre le metacrone sono quelle che compaiono a distanza di tempo). Questo paziente è stato operato ed è stato tenuto sotto controllo nel tempo ha sviluppato poi una nuova lesione, metacrona appunto.

(slide 22-23-24)

Questi sono tutti una serie di miglioramenti tecnologici della diagnosi broncoscopica.

C'è l' utilizzo di un' autofluorescenza video, della magnificazione. Guardate la qualità dell'immagine, la definizione oggi è molto migliore. Per quanto riguarda la risoluzione, si è passati da 30.000 pixel (fibroscopio) a 120.000-290.000 del video. L'ulteriore sviluppo poi dell' autofluorescenza video ha portato la sensibilità, ad esempio della displasia, è passata da un 56% ad un 96%.

(slide 25)

Ci sono delle metodiche alternative alla broncoscopia? Sì.

Un esempio di queste metodiche alternative, nell'ambito dell'endoscopia digestiva, è la colonoscopia virtuale, utilizzata nello screening per il carcinoma colon-rettale. Si preleva un campione di feci e i positivi vengono sottoposti ad una colonoscopia.

C'è un esame che lo può sostituire? Per l'appunto, la colonoscopia virtuale, definita virtuale perché non è un esame endoscopico ma radiologico, fatto con la TAC. La TAC, tramite determinati software, permette di ricostruire un'immagine della realtà in maniera tridimensionale, davanti a voi sul video.

Lo stesso avviene per la broncoscopia. Immagini TAC ricostruite da questo software danno una visione tridimensionale della situazione, permettendo di evidenziare eventuali escrescenze e vegetazioni (fino ad una certa dimensione).

Quindi ecco che, ad esempio, nello staging e nel follow up la broncoscopia virtuale può essere utilizzata in alternativa quando non è possibile fare la broncoscopia, quando la broncoscopia non arriva al tratto di polmone da studiare, quando il paziente per vari motivi non è in grado di sopportare un esame così invasivo o nei bambini.

Non sostituisce però la broncoscopia perché:

-non vede la struttura e la superficie della mucosa

-non consente i prelievi

Broncoscopia interventistica

(slide 27)

Indicazioni:

-togliere corpi estranei,

-emorragie

-stenosi maligne o benigne

-in aiuto alla brachiterapia

-situazioni ospedaliere (spesso usata nei reparti più a rischio perché i pazienti fanno fatica a respirare e hanno secrezioni dense, abbondanti)

-intubazioni difficoltose (quando l'anestesista non riesce ad intubare)

-fistole, ascessi

(slide 28-29-30)

L'inalazione dei corpi estranei offre una bella casistica, soprattutto nei bambini. Soprattutto nei bambini fino a i tre anni di vita, i quali non hanno ancora sviluppato il meccanismo della deglutizione e per i quali perciò bisogna fare molta attenzione.

Se ci sono sintomi di soffocamento e non ci si trova in ospedale bisogna effettuare la manovra di Heimlich e dare pacche sulla schiena. Dopodiché portare il paziente al più presto in pronto soccorso.

Se si ha persistenza dei sintomi o se la radiografia del torace risulta positiva (o uno, o l'altro o entrambi) questa è indicazione a fare la broncoscopia.

La slide 30 mostra un caso molto difficile di un adulto, il quale ha inalato una spilla di sicurezza aperta. Se questo fosse successo a livello gastrico la rimozione sarebbe stata "semplice", perché sarebbe bastato rigirla ed estrarla. Essendo qui, invece, nel bronco l'intervento è stato molto difficoltoso.

(slide 31)

L'altra indicazione importante è l'emorragia.

Definizione di spazio morto ventilatorio. La parte negli alveoli dove avviene lo scambio di ossigeno e anidride carbonica si dice spazio vivo ventilatorio. Nei bronchi e nella trachea non c'è lo scambio, quindi è spazio che dal punto di vista ventilatorio è considerato morto, però è importante perché permette il passaggio dell'aria.

Nella maggioranza degli individui questo corrisponde a 100-200 ml. Già il riempimento con 150 ml di sangue può causare ipossiemia e se diventano 400 ml questo può causare il decesso del paziente per arresto cardiocircolatorio e respiratorio.

(slide 32-33-34)

Sono tante le indicazioni e non bisogna prendere paura perché nella maggioranza dei casi le emorragie sono abbastanza lievi e si autolimitano. E' addirittura controindicato intervenire subito

con la broncoscopia perché si scatenano i riflessi della tosse e si può produrre ancora sanguinamento.

Però se l'emottisi è severa e massiva, come 600ml nelle 4 ore, allora si associano asfissia e ipotensione e qui bisogna entrare con il broncoscopio e cercare di togliere qualcosa. La broncoscopia permette di vedere la sede dell'emottisi, isolando il tratto interessato, di controllare l'emorragia e trattare le lesioni visibili.

Si possono prelevare i coaguli che eventualmente si formano all'interno, definiti coaguli "a stampo".

(slide 35)

Si mostrano alcune immagini.

Il professore evidenzia le emorragie "sine materia", emorragie che hanno preso origine non da una lesione come ad esempio un tumore, ma che sono tipiche di quei pazienti che hanno bronchiti croniche, i fumatori, che presentano una situazione bronchiale e alveolare davvero mal ridotta.

I capillari, in questa situazione di bronchite e flogosi intensa, sono molto fragili e possono sanguinare, ma non si sa da quali capillari avvenga il sanguinamento, perciò le definiamo emorragie "sine materia". Si aspira, se poi si vede arrivare ancora sangue si possono usare dei vasocostrittori.

(slide 36)

Per quanto riguarda l'organizzazione generale dei pazienti con cancro polmonare esistono vari centri che intervengono in quest'ambito.

Si parla di terapia palliativa. Il paziente è ormai in fase avanzata ma presenta sintomi che sono molto invalidanti..

Allora, ad esempio, se il tumore infiltra alcuni nervi può essere utile avvicinarsi ai centri di terapia del dolore. Se il paziente è, invece, in fase terminale va accompagnato magari utilizzando sedativi, morfina in strutture come gli hospice. I casi più semplici possono essere seguiti da assistenze domiciliari.

(slide 37-38)

Poi tra le cure palliative ci sono quelle più interventistiche. Se un paziente con un tumore polmonare avanzato fa fatica a respirare perché il tumore ostruisce il bronco, causandogli dispnea, fa fatica a dormire, deve stare sempre seduto, soffre di tosse continua, sviluppa broncopolmoniti continue perché le secrezioni non trovano la strada per uscire, si deve intervenire. Si interviene con varie metodiche, come laser e protesi. Soprattutto in casi di tumori intraluminari.

Nella slide 38 sono visibili alcune immagini di tumori intraluminari.

La compressione può essere anche estrinseca. In entrambi i casi si può intervenire per aiutare il paziente con metodiche però diverse.

(slide 40-41-42-43)

(Il professore scorre velocemente la slide sulla laserterapia Ndr)

Breve accenno sulla broncoscopia rigida. Chi fa broncoscopia interventistica deve conoscere e avere esperienza anche della broncoscopia rigida, perché se ci sono delle ulcerazioni abbastanza grosse si possono asportare direttamente con il broncoscopio senza doverle bruciare con il laser.

Nella slide 43 si vede il processo. Prima si passa il broncoscopio rigido che la asporta meccanicamente e poi tutto ciò che rimane, che è la base del tumore e che ovviamente sanguina, viene bruciata con il laser. Si ottiene come risultato la ricanalizzazione. Questo non significa guarigione, ovviamente, ma consente di migliorare la sopravvivenza del malato.

(slide 45-46)

Quindi il laser, nei casi di neoplasie intraluminali, non viene usato solo per ricanalizzare ma anche per trattare lesioni sanguinanti (che possono causare emottisi) facendo emostasi.

(slide 50)

Poi ci sono invece le ostruzioni da compressione estrinseca. Cioè la trachea o il bronco sono schiacciate dall'esterno e non si può utilizzare il laser perché utilizzandolo si andrebbe a tagliare la parete, entrando così in mediastino. In questo caso di compressione si ha semplicemente la necessità di allargare la parete, in modo da dare al paziente un lume buono per respirare.

Questi sono due esempi particolari in cui metto una protesi:

Primo caso: un tumore che da sotto schiaccia e ostruisce.

Secondo caso: Necrosi attinica. Il paziente con tumore tracheale è stato sottoposto a radioterapia, la quale ha distrutto non solo buona parte del tumore, ma anche tutta la parete tracheale.

(nell'immagine si vede un'area gialla, quello è mediastino Ndr)

Se si lasciasse il mediastino non protetto, il paziente, nel giro di due settimane, morirebbe di mediastinite. Non per insufficienza respiratoria ma per il continuo contatto di secrezioni con il mediastino.

Quindi il posizionamento di una protesi, nel primo caso permette di allargare e nel secondo caso di proteggere.

(Il professore scorre le slides velocemente NdR)

(slide 54)

Questa è una fistola esofago-tracheale. Un paziente con il cancro dell'esofago chiaramente con infiltrazione, che può colpire non solo le corde vocali (come spiegato all'inizio), ma anche la parete posteriore della trachea, posta subito anteriormente all'esofago. Questo rende il paziente inoperabile (presenza di paralisi del nervo ricorrente, presenza di compressione, di fistole, tutti segni di uno stadio avanzato di malattia che rende inoperabile un paziente).

Ma rimane il problema che quello che il paziente ingoia va in trachea (saliva, cibo), causando broncopolmoniti continue. Anche in questo caso mettendo una protesi ricoperta, si riesce a coprire la fistola e a recuperare la funzionalità.

(slide 55)

Questi sono alcuni casi di stenosi tracheali benigne dovute all'utilizzo (una volta soprattutto) ai tubi di intubazione. Pazienti intubati per mesi in i cui tubi schiacciavano le mucose, impedendo al sangue di arrivare bene e provocando una cicatrice, che per sua natura tende a restringersi e causando la stenosi (che è trattabile).

(slide 59-50)

Ultima situazione in cui si può manifestare l'interessamento dell'albero respiratorio è quella del cancro dell'esofago. L'esofago può dare compressione della trachea. In questo caso si posiziona la protesi a livello della trachea.

L'altro modo di manifestarsi del tumore esofageo è quello di fistolizzare. Anche qui sono state posizionate altre protesi che hanno risolto questo tipo di problema.

Lezione di Pneumologia del 28/5/2014 (1)

Sbobinatore: Varalta Maria Silvia. Revisore: Gibelli Filippo.

Argomento: Mesotelioma pleurico e masse mediastiniche.

Professore: .

SBOBINA DEL 28/05/2014 DI CHIRURGIA TORACICA

SBOBINATORE: MARIA SILVIA VARALTA

REVISORE: FILIPPO GIBELLI

Nella prima parte della lezione sarà trattato il **mesotelioma pleurico** mentre nella seconda la **patologia mediastinica**.

Questi 2 argomenti sono **dal punto di vista oncologico i 2 più importanti nell'ambito della chirurgia toracica**.

PRIMA PARTE: MESOTELIOMA PLEURICO (dottor Giovanni Magnanelli)

SLIDES 1-2

Il mesotelioma è una malattia del presente dovuta ad un errore del passato.

L'errore del passato è l'**utilizzo dell'amianto** (amianto ed asbesto sono **sinonimi**), che in greco significa immacolato ed incorruttibile.

SLIDE 3-4-5

Questo elemento appartiene alla **classe dei silicati**, divisa in vari sottotipi (questa divisione è di importanza secondaria)

La caratteristica fondamentale è la **microscopica dimensione dei filamenti di questo elemento**. Se in 1 cm si possono disporre **250 capelli, 1.300 fibre di nylon**, per l'amianto parliamo di **335.000 fibre**. Sono piccolissime e perciò **estremamente facili da inalare se libere nell'ambiente**.

SLIDE 6

La problematica storica nasce negli anni 50 quando l'amianto viene utilizzato come **isolante per le carrozze ferroviarie e nei cantieri navali**. Nel 1903 si realizzò il composto di cemento e amianto che aveva il nome di **eternit** (ndr per richiamare il latino aeternitas) usato in tutto il mondo per le sue caratteristiche di leggerezza e robustezza.

SLIDE 7

Negli anni '60 anche in alcuni vaccini come **l'antipolio si addizionava all'SV40** l'amianto, poiché **non se ne conosceva la letalità**.

SLIDE 8

Nel **1992**, e con decorrenza dall'anno successivo, uscì la legge in cui veniva vietato l'utilizzo, l'esportazione la commercializzazione dell'amianto **per bloccare l'insorgenza della malattia**.

SLIDE 9

Dal momento dell'esposizione all'amianto la malattia **insorge 25-30 anni dopo** e non c'è necessariamente una dipendenza tra la durata del tempo di esposizione e l'insorgenza.

Purtroppo in alcuni soggetti predisposti geneticamente a volte **basta un'esposizione di pochi mesi per poter avere la malattia 30 anni dopo**.

SLIDE 10

Dato il lungo periodo di incubazione si stima che **il picco di affetti si registrerà verso il 2020**; alcuni dati parlano di 121.000 esposti.

SLIDE 11

Questo grafico mostra come Toscana ed Emilia abbiano un'**incidenza di 1 caso su 100.000 abitanti**, la situazione è più grave in Veneto, in Lombardia ed è **gravissima in Piemonte** (ndr poiché sono presenti molti giacimenti naturali da cui veniva estratto).

SLIDE 12

Al 1769 risale una delle prime descrizioni della malattia mentre nel 1870 a Wagner(?) è attribuita la **definizione di mesotelioma maligno come entità nosologica distinta**.

SLIDE 13

L'esposizione può essere **diretta (lavorativa) o indiretta**. Donne che lavavano i vestiti da lavoro dei mariti e dei figli venivano contagiate tramite un' **esposizione non professionale**. Anche il professore ha avuto come pazienti donne che avevano familiari che lavorano a contatto con l'amianto e che paradossalmente non si sono ammalati, a differenza loro.

SLIDE 14

Le quattro principali patologie amianto correlate sono:

- Carcinoma polmonare
- Asbestosi

Mesotelioma pleurico

Placche pleuriche.

SLIDE 15-16

Sono colpite **le sierose sia peritoneali ma soprattutto quelle pleuriche**. La malattia si diffonde sia a livello della pleura parietale che viscerale. Il prof mostra una foto autoptica di polmone in cui si vede il parenchima polmonare che ha un **aspetto a “bistecca fiorentina”** e la scissura sierosa che separa il lobo superiore dall’inferiore è **bianca e molto ispessita** perché colpita dalla malattia.

SLIDE 17: VIDEO (http://www.youtube.com/watch?v=PE_vTryHI5E)

Il professore mostra un video con la fisiopatologia della malattia (*il video viene mostrato senza audio e intanto il professore lo commenta ndr*).

Nel video è mostrata la differenza di grandezza tra un capello umano e una fibra di amianto che è **5000 volte più piccola**, con una grandezza di **0,02-0,03 μ**. La risposta fisiologica ad un corpo estraneo inalato, come il pulviscolo atmosferico, è mediata precocemente dall’azione delle ciglia e del muco dell’epitelio bronchiale che **catturano l’agente**.

Se l’irritante però dovesse arrivare a livello alveolare, intervengono **i macrofagi che lo inglobano difendendo l’organismo**.

Le fibre d’amianto invece sono **così sottili e leggere che rimbalzano sullo strato di muco** e scendono fino nella periferia più profonda dando vari tipi di flogosi, **non solo il mesotelioma** ma anche **infiammazione e fibrosi** quando le fibre si impiantano come delle frecce e generano una reazione tissutale. In periferia a livello alveolare si possono depositare a formare i **corpi asbestosici**. Si formano così le **placche pleuriche** che possono essere **innocue o precancerose**

Queste placche pleuriche noi chirurghi toracici le vediamo spessissimo a torace aperto, specialmente a livello diaframmatico, **ma questo NON significa che si debbano per forza trasformare in mesotelioma**.

SLIDE 18

Il mesotelioma ha un **esordio insidioso e aspecifico** come tutte le malattie neoplastiche, i sintomi sono: dispnea lieve, astenia, tosse, dolore toracico e calo ponderale.

Quando compaiono questi ultimi due sintomi vediamo un **improvviso scadimento delle condizioni cliniche che può portare in pochi mesi ad un rapido decesso**.

SLIDE 19-20

La mediana di sopravvivenza dei pazienti non trattati va da 4 a 6 mesi dopo la diagnosi, il 30% vive un anno, l’8% 2 anni, 5% 3 anni. Ci si rende conto della pericolosità e gravità della malattia, (il professore fa riferimento al grafico).

SLIDE 21

Una volta che si sospetti un mesotelioma si devono decidere le modalità con cui procedere. È fondamentale l’**anamnesi**: bisogna subito chiedere se c’è stato contatto con l’amianto e purtroppo la maggior parte dei pazienti non lo sa o non lo ricorda. Si deve chiedere allora dove hanno lavorato, con chi sono stati in contatto, bisogna svolgere un’indagine “investigativa” per riuscire a risalire ad un’anamnesi positiva o negativa per la presenza di mesotelioma.

SLIDE 22

Ci sono poi gli esami strumentali a partire da quelli meno traumatici a quelli più invasivi.

SLIDE 23

Il professore mostra una serie di immagini di quadri di condizioni legate al contatto con l'amianto: ci può essere uno **pneumotorace, versamento pleurico, presenza di ispessimento delle pleure posteriori** che potrebbe essere scambiato per una cosa banale e invece è un mesotelioma. A volte si vede un interessamento parenchimale e pleurico con formazione di **mammelloni** che sono la manifestazione della malattia. Ci sono anche quadri drammatici di versamento che **va a comprimere il polmone e spesso anche il diaframma è molto ispessito** e ammalato.

SLIDE 24-25-26

La **PET** ci aiuta moltissimo anche per queste diagnosi.

Questa che vedete è di una paziente che venne sottoposta alla PET **per un nodulo polmonare** ma si vide un gettone PET positivo a livello del **pericardio**. Il nodulo si rilevò essere un innocuo granuloma, l'altro invece era un **mesotelioma pleurico ai primissimi stadi**.

SLIDE 27-28-29

La **videotoroscopia è l'esame principe** all'interno della diagnostica invasiva perché la toracentesi valuta la presenza di cellule neoplastiche ed **ha altissimi falsi negativi**, è indicativa (non diagnostica!!!) **solo nel 30% dei casi**. L'esame principe è la video toroscopia che si divide in clinica e chirurgica, ma non ci interessa, è il **principale esame perché ci consente di fare prelievi!**

Nella video toroscopia il paziente è in anestesia generale con intubazione a doppio lume, viene inserita una via ottica e due vie operative per fare delle biopsie mirate nei punti sospetti di patologia pleurica.

SLIDE 30

Qui il mesotelioma pleurico è così avanzato che **ricorda delle stalattiti**.

SLIDE 31: VIDEO

È una toroscopia con la pleura parietale completamente invasa.

SLIDE 32

Si distinguono fondamentalmente **tre tipi istologici di mesotelioma pleurico**

Epiteliale

Sarcomatoso

Bifasico (o misto)

È molto importante la distinzione perchè nell'epiteliale **possiamo pensare ad un approccio chirurgico**; nel bifasico dobbiamo valutare ancora più attentamente mentre **il sarcomatoso non è affatto di pertinenza chirurgica!!**

SLIDE 33

La stadiazione viene fatta **in base al livello di progressione della malattia**, se è localizzata o meno ed è fatta tramite le **procedure di TBNA** (transbronchial needle aspiration) e la **mediastinoscopia** perché è fondamentale valutare l'interessamento linfonodale, anche più attentamente di quanto si faccia per il cancro del polmone.

Se c'è un mesotelioma epiteliale al primo stadio dobbiamo avere la certezza che i linfonodi mediastinici non siano coinvolti: anche se sono aumentati di volume dobbiamo comunque escludere la loro positività.

Lo facciamo attraverso questi 2 strumenti: la Trans Bronchial Needle Aspiration e la mediastinoscopia.

SLIDE 34

Le dimensioni linfonodali **possono non sempre essere correlate alla gravità**, un linfonodo di 1,5 cm si può mostrare negativo, mentre altri più piccoli che spesso non vengono neanche preso in considerazione **risultano poi positivi all'istologia**.

SLIDE 35-36: saltate (*il professore sostiene che verranno spiegate meglio in una successiva lezione.*)

SLIDE 37

Nella stadiazione patologica si distinguono tre stadi:

PRIMO stadio: con malattia completamente resecata, dentro la capsula e **SENZA ADENOPATIA** (*il prof insiste di ricordarselo bene NDR*), limitata all'emitorace: pleura parietale, diaframma e pericardio.

Al secondo stadi è presente adenopatia intrapleurica

Estensione locale nella parete toracica o mediastino, cuore o trans diaframmatico, peritoneo, con o senza coinvolgimento linfonodale extra pleurico.

SLIDE 38-39

La chirurgia si fa al primo stadio, per il secondo si valuta attentamente mentre per il terzo e il quarto sicuramente no, **solo palliazione**. Si opera nell'epiteliale I stadio, nel bifasico ed epiteliale II

stadio si riflette se scegliere chirurgia o palli azione, mentre nel sarcomatoso ed epiteliale III e IV stadio si ricorre solo alla palliazione.

SLIDE 40

Per palliazione intendiamo **ridurre i sintomi**, ridurre il versamento per fare in modo che il paziente arrivi alla fine in maniera accettabile sia **umanamente sia clinicamente**.

SLIDE 41-42

Le metodiche sono la **pleurodesi chimica** cioè viene **insufflato talco nella cavità pleurica** creando un' irritazione a livello della pleura parietale e viscerale **creando delle microaderenze che impediscono al versamento di riformarsi e se il polmone è ancora in grado si riespande**.

SLIDE 43-44

C'è poi la **pleurectomia parietale**, cioè l'asportazione della pleura parietale, in vari modi, a cielo chiuso o aperto.

Si vede poi video di pleurodesi e di pleurotomia parietale in un paziente in cui è malata sia la pleura che il pericardio che il diaframma, si asporta. Nella pleurectomia si sbuccia completamente il polmone in modo che poi il polmone entrando in contatto con la pleura parietale si attacca.

SLIDE 45

Con il mesotelioma non si può parlare di intervento radicale e risolutivo, solo di interventi più o meno efficaci, per far capire quanto sia "bastarda" questa malattia.

SLIDE 46

Da sola la chemioterapia non fa nulla; da sola la radioterapia non fa nulla; la chirurgia da sola fa poco.

La combinazione delle 3 **ci può però dare qualche risultato**, ma sempre e comunque deludente.

SLIDE 47

In tutti i lavori scientifici riguardo al mesotelioma si parla di **citoriduzione**.

SLIDE 48-49

Della pneumectomia abbiamo già parlato e le voci bibliografiche alla slide 49 sono più una curiosità che qualcosa da memorizzare.

SLIDE 50

L' Intervento tradizionale è la **pleuropneumectomia (EPP)** in cui **si asportano in blocco:**

- **La pleura parietale**

Il polmone

Il pericardio

Il diaframma

Dopo la parte demolitiva c'è quella ricostruttiva.

SLIDE 51

All'inizio si toglie una costa per avere più posto, lo spazio operativo è molto piccolo perché **il polmone è incarcerato da una cotenna di malattia** .

SLIDE 52-61

Si apre il pericardio anteriore e quello posteriore, tutto ispessito, si esegue la pleurotomia, fase iniziale di taglio vasi, poi apertura diaframma che sembra sano e invece è pieno di aderenze con il polmone soprastante. Viene portato via in blocco, il bronco sezionato viene asportato, c'è ora il cavo libero, vediamo il fegato, il cuore.

Nella fase ricostruttiva con fogli di goretex molto resistenti, impermeabile e **traspirante vengono ricostruiti il pericardio e il diaframma**, usando un foglio molto più spesso.

SLIDE 62

Per dire la linea guida del 2007 dell'associazione dei chirurghi americani i criteri di selezione dei pazienti per eseguire una pleuropneumonectomia sono **estremamente** selettivi: se manca anche un solo criterio si consiglia di non procedere.

Deve esserci grande cautela, **le condizioni devono essere quasi perfette** (compatibilmente con la malattia) per avere un tentativo di minima riuscita.

SLIDE 63-64: il professore invita a dare un'occhiata da soli.

SLIDE 65

“Quale intervento scegliere tra decorticazione della pleura e asportazione in blocco?”

È una **questione ventennale** e quasi ogni anno escono articoli con metanalisi diverse, ancora adesso ci sono dei gruppi che preferiscono l'una e altri il secondo. Nel 1991 la nostra casistica di Verona diceva che con entrambi i risultati sono deludenti e **non è cambiato nulla**. Il mesotelioma pleurico sarà abbattuto quando smetterà di esistere. Dopo il 2020 l'incidenza cadrà ma non avremo sconfitto la malattia, avremo solo contrastato il contagio con la prevenzione.

SLIDE 66: leggere

SLIDE 67-70: il professore dice “Questo non ci interessa”

SLIDE 71-72

Per dire come l'epiteliale (BLU) è l'andamento della curva nella nostra casistica paragonalo al bifasico/sarcomatoso (ROSSO), una volta c'era una preponderanza del sarcomatoso con una piccola componente epiteliale per cui veniva definito bifasico ma in realtà il pezzo operatorio era un sarcomatoso che è stato operato **anche se non volevamo perchè l'istologia è arrivata dopo**. La differenza è enorme.

SLIDE 73-74: saltate

SLIDE 75-76-77-78-79-80

Waller (l'inventore della tecnica della decorticazione), ponendo all'attenzione del pubblico le sue casistiche, sostiene che non ci siano differenze di sopravvivenza fra le 2 metodiche (*secondo il professore più per la bravura di Waller che per una reale minor mortalità della tecnica da lui inventata*)

Le curve di sopravvivenza sono sovrapponibili, non c'è grande differenza di sopravvivenza. Bisogna pensare che questo intervento e le condizioni del paziente dopo le procedure **non sono comparabili**. La pleuropneumonectomia è **destruente**, i pazienti ci mettono mesi a riprendersi. Nell'altra invece si agisce solo sulla pleura e dopo l'intervento il polmone non è toccato.

SLIDE 80

Il mesotelioma **continua ad essere una malattia incurabile**, l'unico successo è quello epidemiologico purtroppo solo dopo il 2030, 10 anni dopo il picco si vedrà la diminuzione dell'incidenza di malattia che andrà a scomparire.

SLIDE 81

Il chirurgo Sugarman il chirurgo con più operazioni al mondo per mesotelioma dice che **il paziente non va lasciato da solo ad interventi palliativi ma va aiutato con interventi aggressivi multimodali.** *"We believe it is no longer appropriate to offer only supportive care to all patients with mesothelioma because a subgroup of well-selected patients appears to benefit from aggressive multimodality treatment."*

Domanda: "l'esposizione all'amianto porta un aumento di carcinoma al polmone, se inoltre il paziente è fumatore questo ha maggiori probabilità di CA?"

Risposta: "Non è dimostrato, non è che non ci sia correlazione ma non ci sono studi che mostrino che a trent'anni ci sia una correlazione statisticamente dimostrata!"

SECONDA PARTE: MEDIASTINO E MALATTIE DEL MEDIASTINO (dottor Nicola Cassanelli)

SLIDE 1

I tumori del mediastino e la loro gravità **non vanno intesi come entità neoplastiche ma per il loro effetto masse.**

SLIDE 2

Si può definire il mediastino come **“quel nulla che contiene tutto”**.

Questo perché, a differenza del collo o della gamba, che sono entità anatomiche definite, il mediastino è **qualcosa che sta in mezzo ad altre parti.**

È la parte di torace che sta:

Dietro lo sterno

Davanti alla colonna vertebrale

Medialmente alle due pleure

Sopra al diaframma nel piano passante per c7.

Nel mediastino sono contenuti: il cuore, i grossi vasi (vena cava superiore, inferiore, i vasi che partono dal cuore, le arterie e le vene polmonari, aorta, vasi epiaortici e le giugulari), l'esofago, la trachea, il timo, i bronchi, i linfonodi, il vago, il frenico e i nervi intercostali. Tutti questi organi si possono ammalare!

SLIDE 3

Se fosse vuoto **avrebbe una forma a clessidra.**

SLIDE 4-5-6-7-8-9

Il mediastino si può dividere in anteriore, medio e superiore, la divisione **serve solo per ricordarci cosa è contenuto nei vari compartimenti.** Nel comparto anteriore ci sono i vasi e i bronchi e circa in quello posteriore ci sono l'esofago e i nervi e il dotto toracico la cui rottura è responsabile del **chilotorace.**

SLIDE 10

Qualunque di questi organi può andare incontro ad una patologia che si presenta come aumento della massa! Il cuore con i versamenti pericardici, la trachea con le malformazioni tracheali, duplicazioni, cisti tracheali o esofagee. Importantissimo è il timo perché **la patologia timica da sola, quindi l'iperplasia, il timoma e il carcinoma, sono responsabili del 50% delle masse del mediastino anteriore.**

SLIDE 11

Oltre a tutte le patologie neoplastiche ci possono essere anche infezioni del mediastino. Le mediastiniti sono una gravissima patologia che possono seguire infezioni dopo cure odontogene o dell'albero tracheobronchiale che per gravità scendono portando all'accumulo di materiale purulento, l'unico trattamento è quello chirurgico.

SLIDE 12

Tra i tumori mediastinici distinguiamo anteriormente il timoma, il teratoma e linfoma se riguarda i linfonodi. Nel mediastino medio i rari tumori della trachea e **quelli frequenti dei linfonodi paratracheali, peritracheali e sottocarenali.**

I Linfonodi possono essere colpiti primariamente con linfomi o più spesso sono **colpiti secondariamente da tumore del polmone, mesotelioma, tumore dell'ovaio che ha metastatizzato e tumore dell'esofago.** Nel mediastino posteriore, dato che ci stanno essenzialmente dei nervi, vengono dei tumori dei nervi.

SLIDE 13

Il professore mostra un pezzo chirurgico di timo resecato, a forma di H e con una "pallota". quando ci troviamo davanti ad un tumore del timo si deve togliere tutto il timo e tutto il grasso mediastinico, non si può fare una parziale tumorectomia, perché il timo viene dalla 3 e 4 tasca branchiale e scende poi lungo il collo. È quindi possibile che **ci sia del residuo timico nel collo e nel mediastino anteriore, motivo per cui quando si opera si preleva tutto il grasso mediastinico fino al collo.**

Il timo oltre a dare patologia da massa e compressione dà anche una sindrome neurologica, la **Myastenia Gravis**, spesso associata al timoma e raramente isolata. C'è una grande debolezza muscolare, il paziente **fa fatica a stare su con il collo, ha ptosi palpebrale**, si fanno fare dei test, tipo addominali zero.

Un altro caso che si vede in toracosopia, metodica che ha funzione diagnostica e terapeutica, sono delle **placche bianche benigne con tumefazioni**, e' un **tumore delle cellule di Schwann**, un **neurinoma**, che si rimuove.

Per fare un quadro descrittivo finale: nel mediastino anteriore possiamo trovare timo e tiroide. Il gozzo tiroideo si estrinseca di solito nel collo ma visto che spesso la sintomatologia è scarsa **il gozzo può anche scendere nel mediastino dando il gozzo intra toracico, immerso o plongeant che dà gli stessi sintomi di massa del timo.** Nella parte centrale del mediastino troviamo trachea e linfonodi, nel comparto posteriore, neurinomi, neurolemmomi e neuro fibromi.

SLIDE 13

A parte qualche rara patologia che dà sindromi neurologiche **la sintomatologia è in genere uguale indipendentemente da quello che sia il tipo istologico della lesione.**

Qualunque cosa cresca dà gli stessi sintomi, se nel bronco c'è catarro o un cotton fioc o un tumore polmonare o un preservativo arrivato tramite inalazione (...) **la sintomatologia sarà uguale, la tosse.**

SLIDE 14-15

I sintomi possono essere a carico degli organi colpiti, come ad esempio **lo scompenso cardiaco, a volte polmonite o all'ictus.** Se la massa comprime la trachea facendo diminuire il passaggio dell'aria, all'auscultazione sentirò un **sibilo** nel bronco. Se la massa entra nel bronco e lo fa sanguinare avrò **emottisi.**

La tosse però può anche non essere da causa peribronchiale o parabronchiale ma dovuta all'interessamento del nervo frenico. Se ad esempio in un paziente è presente un singhiozzo da due settimane è fondamentale fare un RX al torace.

SLIDE 16

Può essere coinvolto anche l'apparato cardiovascolare se una massa comprime un vaso, di solito una vena che è **più comprimibile di un'arteria perché è più morbida**, ha pressione minore e non c'è la tonaca elastica. Ci può così essere una sindrome venosa, la **sindrome della vena cava superiore.**

La testa drena dalle giugulari, le braccia dalle succlavie, e confluiscono, attraverso la vena anonima, nella vena cava superiore. Se vicino alla cava superiore ho un tumore che cresce e la schiaccia, vediamo **turgore delle giugulari e rigurgito vascolare.** Nella sindrome c'è tutta la faccia blu o le braccia blu. Il paziente si alza la mattina ed è tutto blu e gonfio perché è rimasto sdraiato tutta notte e il sangue che faceva fatica a tornare. Quando si alza per gravità il sangue scende più velocemente e passa questa cianosi della testa, del collo e delle braccia.

Il chilotorace può essere presente **se un tumore rompe il dotto toracico che decorre sul lato in basso a destra ed in alto a sinistra.**

SLIDE 17

I sintomi neurologici sono dati se una massa comprime un nervo dando irritazione, se colpisce il frenico che arriva al diaframma avrò il **singhiozzo.**

Se prende il ricorrente che scende e risale ad innerva le corde vocali avrò un paziente con **voce bitonale.**

La **sindrome di Claude Bernard Horner** è presente quando un tumore polmonare o del mediastino va ad **infiltrare comprimere il ganglio stellato.**

La triade sintomatologica è **miosi, esoftalmo e sudorazione.** La diagnosi non è facile perché il paziente racconta cose generiche ma se si vede che una palpebra è più bassa dell'altra e non è

sempre stato così, abbiamo fatto diagnosi. Una radiografia torace spesso aiuta a diagnosticare ed escludere molte cose.

SLIDE 18

Se viene compresso l'esofago può esserci disfagia cosa **abbastanza rara vista la muscolatura esofagea**.

SLIDE 19

Un paziente che arriva dicendo di avere tosse, emoftoe, o difficoltà a deglutire va studiato con tecniche diagnostiche non invasive, prima l'RX torace, **in due proiezioni sempre!**

L'ecografia e la TAC sono il gold standard, "vedo tutto, vedo bene". La risonanza mi serve poco, **la PET mi può servire per vedere se una massa è metabolicamente attiva o no perché il mezzo di contrasto è glucosio marcato che le cellule assorbono illuminandosi**. La tecnica aiuta a capire se un linfonodo ingrossato è il residuo di una polmonite infantile e quindi PET negativo oppure se è un linfonodo che capta, ipermetabolico, di origine francamente neoplastica se oppure dubbio se pet moderatamente positivo .

SLIDE 20

Il professore mostra un esempio di RX del torace: invece della normale silhouette cardiaca formata dal bottone aortico, si vede qualcosa di strano, ossia una **sporgenza che grazie alla proiezione laterale identifico come massa anteriore, quindi malformazione del mediastino anteriore**. Ci sono buone probabilità che sia un tumore e si deve quindi avvisare subito il chirurgo toracico.

SLIDE 21

È allora obbligatorio fare una TAC che mostra una massa di 5-6 cm del mediastino anteriore che non sembra essere del polmone, **si vede che questo è compresso da qualcosa che sta crescendo**. Forse è un timoma ma potrebbe essere un teratoma o un linfoma Hodgkin o Non Hodgkin. A questo paziente serve una biopsia, **transcutanea**, si fa l'agobiopsia transtoracica sotto guida tac che mostra bene dove si deve andare a pungere .

SLIDE 22

Le tecniche diagnostiche sono la mediastinoscopia che si esegue sia fa sia per la diagnostica di tumori del mediastino che per quelli polmonari con interessamento dei linfonodi mediastinici.

SLIDE 23-28

La **MEDIASTINOSCOPIA** negli anni '70 era l'intervento chirurgico più frequentemente eseguito dai chirurghi toracici, ora è **molto ridotta**.

Si esegue mettendo il paziente sdraiato con collo iper esteso e vista la delicatezza dei vasi contenuti nel mediastino e il fatto che devo inserire numerosi arnesi si fa una **cervicotomia** con molta attenzione. Si fa un'incisura al giugolo poco sotto alla tiroide e si dissecano i muscoli anteriori del collo, il **platisma**, gli **sternoioidei** e gli **sternotiroidei**. Incisi quelli si arriva alla trachea dove si inserisce un tubo, una manovra con un **rischio potenziale di emorragia grave**. In teoria sotto la trachea vedo poco più avanti i vasi arteriosi e poco più in là quelli venosi, scendendo lungo la

trachea si trovano i linfonodi. Purtroppo non è molto visibile nella realtà il problema è un sanguinamento, a volte è difficile distinguere un'arteria da un linfonodo.

SLIDE 29

La **MEDIASTINOTOMIA**, (taglio del mediastino), si fa un'incisione para sternale e aperti i muscoli anteriori del torace, il grande e piccolo pettorale, arrivo al polmone stando attento che vicino allo sterno, sulla parasternale destra e sinistra ci sono i due vasi, la **toracica interna e la mammaria**.

SLIDE 30

Al tumore evidenziato posso arrivare con la mediastinotomia ma visto che ho la TAC a disposizione **posso fare la molto meno invasiva biopsia guidata**. La biopsia è la manovra più scevra di complicanze soprattutto quando parliamo di masse periferiche.

SLIDE 31

LA BRONCOSCOPIA si esegue con un tubo flessibile con in fondo una telecamera che viene inserito nell'albero tracheobronchiale. Nel campo visivo si vede il retro della trachea con la pars membranacea, vedo i bronchi e poiché questo paziente ha un'adenopatia paratracheale, da dentro la trachea **eseguo una biopsia trans tracheale, la TBNA (trans bronchial needle aspiration)**. Il problema è che la eseguo alla cieca, c'è un potenziale rischio di **lesione iatrogena dei vasi, o del polmone**.

Da poco tempo c'è una nuova tecnica: la **EBUS** o EBUS TBNA, è un **broncoscopio modificato che entra in trachea ed è dotato di una sonda ecografica** e che mi permette di vedere cosa c'è al di là del bronco così da poter pungere il linfonodo in sicurezza.

L'operatore tiene con la destra il broncoscopio e con la sinistra l'ago da biopsia. Sotto visione muove l'ago da biopsia, e va avanti e indietro per recuperare il materiale che poi manderà al patologo che porrà la diagnosi e dirà se la patologia ha bisogno di chirurgia o chemioterapia o antibiotici, infatti può anche individuare una polmonite.

SLIDE 32: VIDEO DI MEDIASTINOSCOPIA

Si disegna sotto al giugulo l'incisione, si prepara il videomediastinoscopio che con fibre ottiche fa vedere dentro. Si divaricano cute, sottocute e muscoli e con il dito si crea un tunnel, si gratta con l'unghia sulla superficie della trachea per inserire lo strumento e purtroppo **non si vede bene come nei libri**, le immagini sono poco distinte e inoltre dal canale operativo si inseriscono altri strumenti come un coagulatore. Vediamo una pallina più bluastro che viene biopsiata e si vede che è blu-nera quindi un linfonodo.

Il professore mostra una serie di video

La **TORACOSCOPIA** è un'altra manovra che posso fare per i tumori, sia per diagnosi che terapia. Il paziente ha una massa mediastinica molto grossa per cui **abbiamo dovuto lavorare sotto visione alla toracoscopia in si vede il polmone e in mezzo una cosa macroscopicamente simile all'altro linfonodo ma non sappiamo se è una cisti dell'esofago, un tumore del mediastino**. Si fora allora con un ago, tutto tranquillo, mettiamo il bisturi elettrico per fare biopsie, vediamo la capsula, sembra una cosa solida e invece si rompe ed esce sangue vecchio coagulato. È quindi **una vecchia**

cisti emorragica che una volta svuotata non si è ricreata quindi non era neoplastica, bisognava solo forarla e risolvere i problemi di massa.

Video di un caso di un muratore che lavorando è **caduto su un palo che gli attraversava il torace**. Per il fatto che il paziente sia ancora vivo all'arrivo in sala si capisce che il palo **non ha toccato il cuore e l'aorta** però se togliamo l'asta alla cieca rischiamo di togliere un tampone che stava bloccando l'emorragia. Nel video si vedono i polmoni, le pleure e il palo gigante. La toracosopia, molto utile in questi casi mi permette di saggiare la presenza di problematiche emorragiche, contuse o lacerocontuse. Viene tolto il palo, non c'è sanguinamento e il paziente sta bene.

Il talcaggio è la tecnica in cui, in toracosopia, **si spruzza il talco spray per stimolare una risposta infiammatoria della pleura per far sì che queste si appiccichino impedendo la riformazione di versamento**. Viene poi inserito un drenaggio sotto visione per sapere bene dove lo posizioniamo.

Per concludere, il TAKE HOME MESSAGE dei tumori (*e in generale le masse ndr*) del mediastino è che possono essere tanti, neoplastici o no.

Possono esserci infezioni, infiammazioni, forme reumatiche. Questi hanno diversi trattamenti chirurgici e chemioterapici. È fondamentale **prima della diagnosi avere il sospetto**, ad esempio se un paziente ha il singhiozzo da un mese è meglio mandarlo a farlo una RX del torace invece che dall'otorino. Se poi si vede interessamento del mediastino parte la diagnosi con le metodiche che abbiamo visto. Da ricordare che la massa più importante è il **timoma** ma possono esserci anche il tumore del polmone con interessamento mediastinico e il tumore dell'esofago.

DOMANDE

” Può rispiegare la toracosopia?”

Risposta: La toracosopia, (guardare dentro al torace), si usa per scopi sia diagnostici che terapeutici. Laddove ho un versamento o uno pneumotorace recidivante o una massa della pleura, del polmone, del mediastino usiamo questa tecnica.

È un intervento che di solito si fa in **anestesia generale con l'intubazione selettiva** (un tubo a due lumi che mi permette di ventilare o il polmone sinistro o il destro) si fa con il paziente in **decubito laterale**, di solito sinistro. Viene messo il braccio verso l'alto per allargare gli spazi intercostali e poter lavorare meglio e si entra laddove è più facile, non passando ad esempio attraverso il muscolo grande pettorale, ma attraverso un'area libera, come quella dove si inseriscono i drenaggi per i versamenti, la parte laterale, dietro al pettorale, davanti al dorsale, dove non ci sono muscoli, se non il dentato. Di base il primo punto da cui si inserisce la guida ottica è verso il settimo ottavo spazio intercostale sulla linea ascellare media, **devo stare attento che non sia risalito il diaframma perché altrimenti rischio di bucare la milza**.

Come nella laparoscopia c'è il principio del diamante (essendo una procedura americana, e agli americani piace il baseball si sono ispirati al campo da gioco che si chiama diamante.) Quindi gli accessi dei drenaggi si pongono per creare una triangolazione in modo che con le braccia si crei una specie di diamante, con la punta che deve essere dove voglio andare ad operare. Se quindi ho un timoma nel mediastino anteriore, triangolo con le punte dei due strumenti sul mediastino anteriore, se il primo accesso è all'ottavo spazio, gli altri due accessi cerco di farli abbastanza lontani per avere un campo visivo interno migliore e ponendone uno sotto la scapola e uno sotto la piega del seno per le donne, oppure negli uomini sotto al capezzolo.

Un'alternativa alla toracosopia o alla chirurgia open che si usa molto nei tumori del mediastino è la **chirurgia robotica**. Si fanno degli accessi come nella toracosopia, distanziati in modo che il robot abbia spazio. Vediamo la vena cava sulla destra con sopra il nervo frenico, il polmone e le due braccia del robot vengono una da sinistra e una da destra e in mezzo c'è la via ottica. La tecnica robotica è molto valida perché la toracosopia lavora con due bastoncini con le forbici alle estremità, invece qui le estremità hanno una grande libertà di movimento. Attraverso un po' di pneumotorace indotto con la CO2 per allargare il mediastino si riesce con calma a togliere tutto il timoma e il timo.

Domanda "Entrando nello spazio pleurico il polmone collassa?"

Risposta "In teoria no e per questo faccio l'intervento in anestesia generale ed intubazione selettiva, quindi se voglio operare a sinistra metto in anestesia generale e siccome l'anestesista sa che deve farla per una VATS (video assisted thoracic surgery) con il tubo a y mi può ventilare o il polmone sinistro o il destro o sgonfiarli. Lui aspira l'aria dal polmone, blocca il tubo e il paziente nell'intervento respira solo con l'altro polmone in modo che quando entro nello spazio pleurico questo è molto più grande perché il polmone è sgonfio. Nella toracosopia infatti, grazie a questo metodo non vado a cozzare contro il polmone a meno che non ci siano delle aderenze pleuroparenchimali che sono responsabili di lesioni iatrogene perché quando entro con il trocar buco il polmone perché non sapevo che il polmone sarebbe rimasto appiccicato nonostante lo sgonfiamento del polmone.

Una tecnica che si può fare è la pleuroscopia e si fa a polmone gonfio e infatti si entra con molta cautela perché non c'è quel grande spazio creato nella toracosopia. È come lavorare in una camera in cui sia appena stato gonfiato un pallone aerostatico, e lo spazio per muoversi è molto piccolo. "Ma si causa un po' di pneumotorace facendo entrare aria durante la chirurgia?" Sì. Sapete che c'è lo pneumotorace aperto, chiuso e iperteso. Se io faccio un buco ed entra aria nel cavo pleurico aperto avrò uno pneumotorace aperto, il paziente non muore, lui continua a respirare con l'altro polmone. Se è entrata un po' di aria, prima di chiudere il paziente dico all'anestesista di gonfiare tanto il polmone in modo che si riventili, si espande e l'aria esce da dove è entrata e posso chiudere. Oppure, cosa che si fa sempre cautelativamente, prima di chiudere è lasciare un drenaggio, così il poco pneumotorace si risolve. I drenaggi post operatori servono sia per aspirare sangue e pus che per aspirare l'aria, decrescendo la pressione endopleurica il polmone si espande.

Domanda: "può dirci una definizione di tumori del mediastino".

Risposta "Sono **entità nosologiche che vanno considerate concentrandosi sull'aspetto del tumor, l'ingrossamento, non la neoplasia in sé**. Anche un gozzo tracheale immerso può rientrare nei tumori del mediastino. La definizione a volte ha senso fino ad un certo punto."

Domanda: "Quali sono i problemi che possono venire dallo pneumomediastino?"

Risposta "l'aria nel mediastino può arrivare da fuori con un trauma oppure esce da dentro, dagli organi che contengono aria, quindi trachea, bronchi, polmoni ed esofago. Di base se c'è una rottura dell'esofago, lo pneumomediastino è **solo un epifenomeno**, si riversano anche i succhi dell'esofago quindi avrò una mediastinite acuta perché le amilasi salivari e i succhi vari portano una grande infezione. Di solito si parla di pneumomediastino spontaneo, ha le stesse cause dello pneumotorace spontaneo. Il paziente con le bolle che si rompono, se si rompono alla periferia del polmone l'aria esce in quella zona e rompe la pleura crea lo pneumotorace, il polmone si schiaccia con tutte le conseguenze. Se quest'aria invece che andare verso la periferia va verso il centro e attraverso le vie peribronchiali e peritracheali va a liberarsi nel mediastino. Di solito il polmone è insaccato nella

pleura viscerale, se dell'aria esce va sia dalla parte laterale che dall'ilo polmonare, dove c'è il mediastino dando lo pneumomediastino. Ha quindi le stesse caratteristiche causali dello pneumotorace a parte la particolarità dell'inalazione della cocaina che, a causa della forte inalazione dal naso crea una tale pressione che può causare un pneumomediastino. In genere è una patologia autolimitante, nel momento in cui all'RX, dopo dolore toracico, c'è sospetto di pneumomediastino, l'unica cosa da dire è escludere che ci sia stata una rottura dell'esofago con la conseguente mediastinite. Bisogna dare antibiotico per impedire che quest'aria che viene dall'esterno ed è stata in contatto con le vie respiratorie vada a darci una mediastinite. Un'RX dopo due giorni mostra la risoluzione, il trattamento è l'ossigeno e antibiotico in profilassi.

“Oltre all'enfisema sottocutaneo possono esserci altre conseguenze gravi?”

” No, se quest'aria non aumenta. Uno pneumomediastino dato da 20 cc di aria non dà alcun disturbo. Se uno pneumomediastino diventa grave diventa uno pneumotorace, quando l'aria non trova posto non comprime i vasi ma si propaga nelle pleure dando uno pneumotorace. “Può esserci un effetto a ??? “ “no, nei libri non c'è scritto e io non l'ha mai visto, l'evoluzione può essere quella in pneumotorace e allora uso gli stessi trattamenti, inserisci un tubo, trasformi lo pneumotorace da iperteso ad aperto, il paziente non muore, tolgo l'aria e do antibiotici.”

Domanda “In base a cosa si fa l'intervento di pleurotomia o pleuropneumectomia?”

Risposta “è necessaria una grossa introduzione problematica. 8 pazienti su 10 entro un anno sono morti, nessuna tecnica al mondo al momento migliora la cosa. La domanda è cosa si possa fare. La scelta di una delle due tecniche a volte dipende dalla scuola, si fa quella che si sa fare. La grossa differenza è che nella pleuropneumectomia togli il polmone, è semplice da eseguire, togli tutto e lasci il paziente senza polmone, un grande problema per lui. La pleurectomia è molto più “brigosa” da fare, si deve “sbucciare” il polmone per 8 ore e durante questo tempo il paziente è in anestesia generale e lui ha mesotelioma, peserà 52 chili e ne ha persi 10 nei primi tre mesi, sono pazienti fragili. È difficile dire se ci sia una correlazione statisticamente significativa nei vari lavori tra una tecnica di scelta e la sopravvivenza del paziente per l'enorme differenza di trattamenti oltre la chirurgia che possono influenzare la sopravvivenza. L'intervento nel gold standard in un centro in cui si possa proporre tutto, dipende un po' da quello che vuole fare il chirurgo, come lui la vede, alcune cose sono ovvie nella chirurgia, nel mesotelioma, non è facile stabilire quale dei due interventi sia migliore. A volte se metto un drenaggio e faccio la pleurodesi il paziente rimane in ospedale due giorni e poi va a casa, considerando che il paziente ha pochi mesi di vita se gliene faccio passare due in ospedale non gli faccio un favore. Con la pleurodesi non avrà versamento pleurico e dispnea e potrà andare a casa con un relativo benessere. È un problema difficile non risolto.”

